

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 058 .

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Muriel BOUGRAT

Née le 11 janvier 1989 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 13 avril 2017

**L'HYPOVITAMINOSE C : SAVOIR Y PENSER.
A PARTIR DE QUATRE CAS CLINIQUES**

Président du jury : Monsieur le Professeur Dominique DARMAUN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Dominique FAVREAU

**L'HYPOVITAMINOSE C : SAVOIR Y PENSER.
A PARTIR DE QUATRE CAS CLINIQUES**

Remerciements

A Mr le Professeur Dominique DARMAUN,

Pour avoir accepté de présider cette thèse.

Veillez croire en l'expression de mon profond respect.

A Mme le Docteur Dominique FAVREAU,

Merci pour la disponibilité, la réactivité et toute la patience déployées pendant ces longs mois, en particulier pour ses nombreuses et constructives relectures.

A Mr le Professeur Jean-François STALDER,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci de l'intérêt que vous portez à mon travail et de vous être rendu disponible.

A Mme le Docteur Céline BOUTON,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci pour votre disponibilité et votre implication dans notre formation.

A Mme le Docteur Aurore PREVOST,

Pour ta gentillesse et tout le temps que tu as pu m'accorder dès le début de mon stage.

Merci d'avoir accepté de me faire l'honneur de participer à ma thèse.

A Mmes les Docteurs Sophie DALLONGEVILLE, Stéphanie MENDES, Claudine MOINEAU et Marion SANCHEZ et à Mme Audrey MERCERON pour leur précieuse participation lors des divers entretiens, le temps qu'elles m'ont accordé et pour l'intérêt porté à ma thèse,

Au docteur Jean-Yves DUTEAU, sans qui cette thèse ne serait pas et à sa passion communicative pour son métier, et au Docteur Jacqueline FERRAND

Au cabinet de la Guyonnière où j'ai fait mes premiers pas, et où j'ai appris à avoir confiance en moi,

A toute l'équipe de pédiatrie de la Roche Sur Yon,

A toute l'équipe de la Croisée et du CMP Paul Verlaine du Centre Hospitalier Georges Mazurelle,

Aux Lady Ferrantes, footballeuses de Saint Georges de Montaigu, à Elo et à ses cours, et à JB qui m'a offert son temps, son plus bel orthographe et qui sera une super médecin,

A Sarasss, une fille formidable, qui mérite quelqu'un de formidable,

A Camille et Christophe qui m'ont accueillie dans leur cocon et m'ont tenue bien au chaud,

Aux précieux amis du lycée qui ne sont jamais loin malgré le temps qui passe : Marine, Manon, Tanguy, Océane, Vanessa, Anne, Anne Lise, Pierre...

A Bouboune, Gro et Lucette, les nids de poules et leur précieuse aide,

A Anémone, son nouvel appartement et nos conseils médicaux bien utiles,

A ma famille, mes oncles et tantes, mes cousins et petits cousins de plus en plus nombreux,

A Roign roign, Cayar, Flok, Hipo, et Galipette

A **maman**, qui m'a enseigné les valeurs que je porte aujourd'hui,

A **papa**, qui m'a convaincue de ne pas lâcher et sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui,

A mon frère **Vianney**, dont la vivacité d'esprit et la mémoire m'impressionnent chaque jour, et à qui je souhaite d'être heureux sur le plan professionnel et personnel,

A mon frère **Perhan**, grand voyageur et déjà quadrilingue, à qui je souhaite de super aventures, de belles rencontres, et surtout un bel avenir,

Les frères, je vous aime !

A Lulu...

Liste des abréviations

ACTH	<i>Adrénocorticotrophique Hormone</i>
AESA	<i>Autorité Européenne de Sécurité des Aliments</i>
AFSSA	<i>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments</i>
AI	<i>Adequate Intake</i>
AINS	<i>Anti Inflammatoire Non Stéroïdien</i>
AJR	<i>Apports Journaliers Recommandés</i>
AMT / UL	<i>Apport Maximal Tolérable / tolerable Upper intake Levels</i>
ANC /RDA	<i>Apports Nutritionnels Conseillés / Recommended Dietary Allowances</i>
ANREF	<i>Apports Nutritionnels de REFérence</i>
ANSES	<i>Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</i>
ARNm	<i>Acide RiboNucléique messenger</i>
ASA	<i>Acide acétylsalicylique</i>
ATP	<i>Adénosine Tri Phosphate</i>
BMN / EAR - AR	<i>Besoins Nutritionnels Moyens / Estimated - Average Requirement</i>
c-HAP	<i>Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques cancérigènes</i>
CHD	<i>Centre Hospitalier Départemental</i>
CHS	<i>Centre Hospitalier Spécialisé</i>
CNO	<i>Carcinogènes NitrosO-composés</i>
DHA	<i>acide DéhydroAscorbique</i>
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
DRO / ROS	<i>Dérivé Réactif de l'Oxygène/ Reactive Oxygen Species</i>
EEG	<i>Electro EncéphaloGramme</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EPS	<i>syndrome extrapyramidal</i>
GUNA	<i>Gingivite Ulcéro-Nécrotique Aigüe</i>
HDAC	<i>Histones DésAcétylases</i>
HGF/IGF/VEGF/	<i>Hepatocyte/ Insulin-like/ Vascular Endothelium/ Keratinocyte Growth Factor</i>
KGF	
HIF	<i>Hypoxia Inductible Factors</i>
HTA	<i>HyperTension Artérielle</i>
INCA	<i>étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires</i>
IOM	<i>Institute Of Medicine</i>
IPP	<i>Inhibiteur de la Pompe à Protons</i>
IRM	<i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>
LCR	<i>Liquide Céphalo Rachidien</i>
MCO	<i>Médecine et Chirurgie, Obstétrique</i>
mM	<i>milliMoles par litre</i>
µM	<i>microMoles par litre</i>
MMPI	<i>Inventaire Multiphasique de Personnalité du Minnesota</i>
MSH	<i>Melanocyte Stimulating Hormone ou hormone mélanotrope</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit</i>
NCM	<i>Nordic Council of Ministers</i>
NGC	<i>Noyaux Gris Centraux</i>
NHANES	<i>National Health And Nutrition Examination Survey</i>
NHMRC-MoH	<i>the Australian National Health and Medical Research Council - New Zealand Ministry of Health</i>
NOS	<i>Oxyde Nitrique Synthase/ synthétase</i>

OMS	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
PAM	<i>Programme Alimentaire Mondial</i>
PNNS	<i>Programme National Nutrition Santé</i>
POMC	<i>Pro-OpioMélanoCortine</i>
PUNA	<i>Parodontite Ulcéro-Nécrotique Aiguë</i>
SNC	<i>Système Nerveux Central</i>
SU.VI.MAX	<i>SUplémentation en VIamines et Minéraux Antioxydants</i>
SVCT	<i>Sodium-dependent Vitamin C Transporter</i>
TDM	<i>TomoDensitoMétrie</i>
TSH	<i>ThyréoStimuline</i>
UICPA	<i>Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée</i>
VIH	<i>Virus Immunodéficience Humaine</i>
VRS	<i>Virus Respiratoire Syncytial</i>

Table des matières

I.	Introduction	8
II.	Histoire du scorbut	9
III.	La grande famille des vitamines	12
A.	<i>Définition</i>	12
B.	<i>Rôle des vitamines</i>	13
C.	<i>Carences et déficits</i>	15
D.	<i>Tests biologiques et limites</i>	16
E.	<i>Origines alimentaires et apports</i>	17
IV.	La vitamine C	19
A.	<i>Rappels physico-chimiques</i>	19
B.	<i>Métabolisme</i>	21
1.	Absorption digestive	21
2.	Réabsorption rénale	22
3.	Distribution	22
4.	Élimination	27
C.	<i>Rôles biologiques</i>	30
1.	Définitions	30
2.	Actions physico biologiques	32
3.	Cofacteur d'enzymes	34
4.	Agent réducteur direct	38
5.	Rôle antioxydant	39
6.	Effet pro-oxydant	43
D.	<i>Manifestations cliniques d'un déficit en vitamine C et explications physiopathologiques</i>	45
1.	Troubles dermatologiques	46
2.	Troubles neuropsychiques	50
3.	Troubles de la sphère digestive	56
4.	Autres manifestations cliniques	58
5.	Signes biologiques	59
6.	Particularités de l'enfant	60
7.	Conclusion	62
V.	Recommandations officielles et données épidémiologiques	64
A.	<i>Recommandations officielles</i>	64
1.	Les apports nutritionnels de référence	64
2.	OMS	66
3.	The Recommended Dietary Allowance (RDA)	68
4.	Recommandations en Europe	70
B.	<i>Recommandations particulières</i>	74
1.	OMS	74
2.	Facteurs de risque d'hypovitaminose C	75
C.	<i>Epidémiologie depuis le 20^{ème} siècle</i>	76
1.	Pays d'Afrique	76
2.	Pays d'Europe occidentale	78
3.	États-Unis	80
4.	Reste du monde	82

VI. Cas cliniques	84
A. Cas clinique n°1 : Mr R.	84
B. Cas clinique n°2 : Mme C.	86
C. Cas clinique n°3 : Mme V.	88
D. Cas clinique n°4 : Mr B.	89
VII. Discussion	92
A. Etude des cas cliniques	92
1. Discussion générale	92
2. Mr R.	94
3. Mme C.	100
4. Mme V.	106
5. Mr B.	110
B. Rencontres avec des spécialistes	113
1. Rencontre avec une diététicienne	113
2. Rencontre avec un chirurgien-dentiste	122
3. Rencontre avec des dermatologues	123
C. Traitement du scorbut	124
D. Recherche et avenir	130
1. Cancer	130
2. Cardio vasculaire	134
3. Charcot Marie Tooth	136
4. Infections et intoxications	137
5. Autres perspectives	140
E. Biologie	142
F. Ouverture vers la nutrition	145
VIII. Synthèse	146
IX. Conclusion	147
X. Annexes	148
A. Liste des figures	148
B. Liste des tableaux	149
XI. Bibliographie	151

I. Introduction

Lors d'un de mes stages d'internat au CHS Mazurelle, j'ai entendu parler d'un patient, non consommateur d'alcool, qui avait développé une encéphalopathie de Gayet Wernicke. L'origine du trouble était purement carencielle.

Cette pathologie enseignée à la faculté dans le chapitre des conséquences de la consommation d'alcool pouvait-elle survenir seulement à cause d'une mauvaise alimentation ? Comment ce patient avait-il pu en arriver à ce stade ? Existe-t-il encore de nos jours des carences liées à des défauts d'apport dans un pays développé, riche, où des conseils alimentaires sont diffusés tels des publicités à la télévision ?

C'est à partir de cette réflexion que je me suis intéressée à l'alimentation et ses conséquences.

Dans le cadre de mon stage j'ai rencontré le Dr FAVREAU qui a accepté de me diriger sur un projet de thèse lié à la dénutrition. De fil en aiguille, le sujet s'est précisé et c'est par l'intermédiaire d'un patient aux symptômes atypiques, tout juste revenu du CHD de la Roche sur Yon, que m'est venue l'envie de travailler sur la vitamine C.

En discutant de ce sujet autour de moi, j'ai constaté que beaucoup de praticiens, toutes spécialités confondues, avaient déjà vu, ou entendu parler autour d'eux, de personnes ayant présenté des carences en vitamine C ; y compris mes co-internes, ou les médecins des cabinets médicaux où j'effectuais mes stages.

Le Dr DUTEAU, médecin généraliste à La Roche sur Yon et maître de stage de mai à novembre 2016, s'est montré intéressé par le sujet et en 6 mois, il est parvenu à extraire de sa patientèle 3 patients avec des antécédents ou des découvertes récentes d'hypovitaminose C.

J'ai donc débuté l'étude de ces quatre situations cliniques pour comprendre comment cette pathologie que l'on croit disparue, et qui n'est d'ailleurs pas enseignée aux futurs médecins, peut encore exister de nos jours et surtout... qu'il faut savoir y penser.

II. Histoire du scorbut

Le mot « scorbut » dérive probablement d'un terme du bas moyen allemand, schorbūk, qui se décompose en schoren, « briser », et būk, « ventre ». (1)

Le scorbut est une maladie ancienne qui persiste et surprend. Ses premières descriptions remontent à 3500 ans, à l'époque des Égyptiens.

Vers 1550 av. J.-C., une première description dans le papyrus Ebers comporte, en plus du diagnostic, le traitement recommandé : manger des oignons et des légumes.

Vers 400 av. J.-C., la première description formelle du scorbut est attribuée à Hippocrate (460–370 av J.C.) dans son *Traité des affections internes* sous le terme "ileos ematitis" ("ειλεός αιματίτης") : *"Les symptômes de cette maladie sont les suivants : la bouche se sent mal ; les gencives sont détachées des dents ; le sang coule des narines. Parfois il se développe avec des ulcérations sur les jambes ; certains d'entre eux guérissent, d'autres pas, et leur couleur est noire et la peau est mince »* (2)

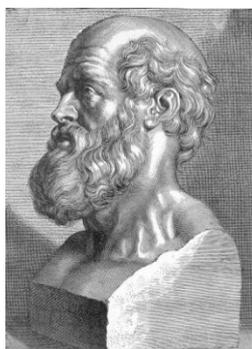


Figure 1 : Buste d'Hippocrate (460-370 av J.C)

1249 : Saint Louis (1214-1270) et ses troupes sont touchés par le scorbut lors de la conquête de Damiette pendant la septième croisade. Ils décrivent alors avec une grande précision les symptômes d'une maladie qu'ils pensent contagieuse. (3)

Son conseiller et biographe, le Sire de Joinville (1224-1317) rapporte les ravages du scorbut au cours de cette croisade : « ... *la chair de nos jambes séchait toute, et la peau de nos jambes devenait tachetée de noir et terreuse comme une vieille chaussure, venait la chair pourrie aux gencives ...* »(1)

1498 : Vasco de Gama (1460/69–1524) perd son frère du scorbut devant les îles du Cap-Vert malgré l'initiale amélioration de son état après apport de nourriture fraîche dont des oranges. (3)

1535 : Lors de la seconde expédition de Jacques Cartier (1491–1557) au Canada, 25 des 110 hommes d'équipage succombent à la maladie. Domagaya, chef amérindien, lui donne alors un remède mystérieux qui semble être le cèdre blanc d'Amérique : *Thuya occidentalis* ou une infusion d'aiguilles et d'écorce de pin. Les marins retrouvent rapidement leurs forces grâce à ce breuvage. (4)

1593 : Sir Richard Hawkins un navigateur anglais, démontre que le citron est très efficace contre le scorbut, ce qui a été confirmé en 1601, par son éradication pour la première fois dans un voyage intercontinental Angleterre-Indes et confirmé par l'amiral suédois Henrik Fleming en 1628.

1625 et 1721 : Le scorbut est également observé sur terre par Vander Mye lors du siège de Breda et plus tard par Johann Kramer médecin dans l'armée hongroise.

1747 : A bord du HMS Salisbury, James Lind, (1716–1794) médecin écossais de la marine royale britannique, fait une constatation marquante : « nos flottes y ont perdu plus de monde par le scorbut seul, que par les armes réunies de la France et de l'Espagne ». Il réalise une expérience sur 12 marins par groupes de 2 auxquels il administre différentes substances. Seul le dernier groupe ayant consommé des agrumes a rapidement guéri du scorbut, les stigmates de la maladie ayant disparu de la peau et des gencives en quelques jours. Il publie ses résultats en 1753 dans son *Traité du scorbut*. (3)



Figure 2 : « Lind soignant des marins scorbutiques », Robert Thom, 1957

1795 : L'invention de la conserve alimentaire (appertisation) par Nicolas Appert (1749-1841) permet une alimentation équilibrée et plus vitaminée aux marins.

1913 : Elmer McCollum (1879–1967) commence à mettre en place la nomenclature des vitamines et qualifie de vitamine C la substance qui protège contre le scorbut (scurvy-preventing « water-soluble C »).

De 1928 à 1932 : Szent-Györgyi (1893–1986) concocte de grandes quantités d'acide hexuronique, tandis que Charles Glen King (1886–1988) isole le facteur ascorbique du jus de citron, l'identifiant à l'acide hexuronique.

L'acide hexuronique est ensuite renommé « acide ascorbique » qui vient du préfixe grec *a* (privatif) et de scorbut, et est donc une abréviation de « *a*(nti)*scorb*(ut)*ique* »).

1933 : Walter Norman Haworth (1883–1950) en établit la formule chimique. Tadeusz Reichstein (1897–1996) réalise la synthèse de la vitamine C à partir du D-glucose par le « procédé Reichstein ».

1937 : Albert Szent-Györgyi reçoit pour ces travaux le prix Nobel de médecine et Walter Norman Haworth celui de chimie.

1968 : Linus Pauling (1901-1994), double prix Nobel, soutient l'opinion selon laquelle les personnes souffrant de schizophrénie montrent des taux plus élevés de métabolisme de l'acide ascorbique et que de grandes doses de vitamine C pourraient être utiles dans le traitement des maladies mentales, du rhume, des maladies cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux, du cancer et de diverses infections.

Dans les années 2000, le débat sur la qualité de « médicament » ou de « complément alimentaire » s'ouvre. Aujourd'hui, la vitamine C, en vente libre dans les parapharmacies des grandes surfaces, n'est pas soumise à l'Autorisation de Mise sur le Marché, ni remboursée par la sécurité sociale.

III. La grande famille des vitamines

A. Définition

Définition Larousse : En anglais *vitamin*, vient du latin *vita*, vie, et anglais *amine*, amine
Substance organique active, vitale, indispensable en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse.

Les vitamines n'ont pas de valeur énergétique propre et leur absence dans la ration alimentaire a pour conséquence, à moyen et à long terme, le développement de maladies carenciales. L'absorption des vitamines met en jeu un ou plusieurs transporteurs spécifiques ou un mécanisme de diffusion peu efficace lorsque les doses ingérées sont très élevées.(5)

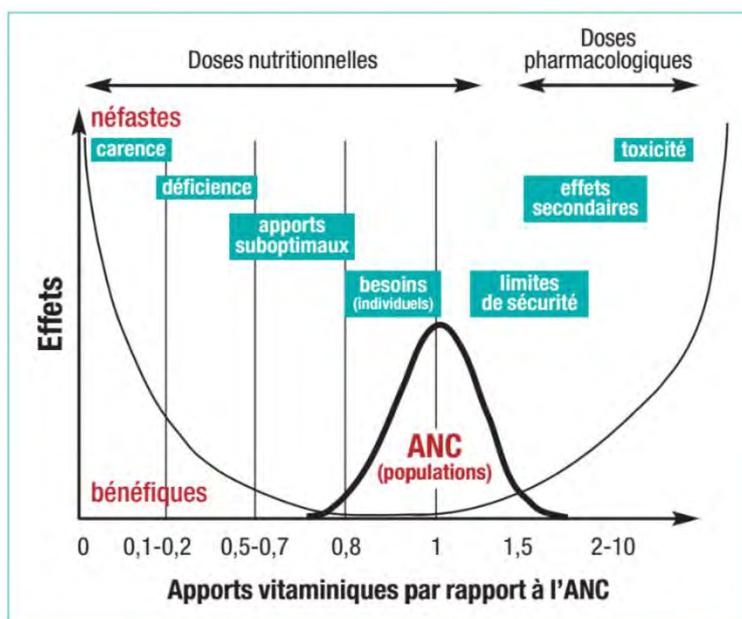


Figure 3 : Courbe « effet-dose » théorique illustrant la relation entre les niveaux d'apport vitaminique et les effets observés

Selon l'ANSES, treize familles de vitamines sont définies et classées en deux catégories :

- Les vitamines liposolubles : A, D, E, K. Stockées dans les tissus adipeux (D, E) et en quantité importante dans le foie (A), leur capacité à être accumulées par l'organisme entraîne un risque potentiel de toxicité en cas de surdosage.
- Les vitamines hydrosolubles du groupe B (B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8, B9 et B12) et C. Elles peuvent être stockées, notamment la vitamine B12 mais les risques de surdosage sont moins élevés en raison de leur élimination dans les urines.(6)

Les vitamines (sauf C et E) subissent une transformation biochimique pour devenir actives. Certaines vitamines peuvent être synthétisées par l'homme à partir de précurseurs : bêta-carotène pour la vitamine A, tryptophane pour la vitamine B3 et 7-déhydrocholestérol pour la vitamine D.

La flore intestinale est capable de synthétiser la vitamine K et les vitamines B8 et B12 en quantités appréciables, mais la contribution réelle de la synthèse bactérienne à la couverture des besoins n'est pas clairement établie.

B. Rôle des vitamines

Tableau 1 : Noms chimiques, formes actives et rôles physiologiques

Vitamines	Noms chimiques	Formes actives	Rôles physiologiques
A (vitamine anti-infectieuse)	Rétinol (Béta-carotène)	11- <i>cis</i> -rétinal Acide rétinoïque tout- <i>trans</i> Béta-carotène	- Photoconversion de la lumière en influx nerveux - Intégrité épithéliale, différenciation cellulaire, croissance, reproduction, immunité... - Provitamine A; antioxydant lipophile
D (vitamine antirachitique)	Ergocalciférol (D ₂) Cholécalciférol (D ₃)	1,25 (OH) ₂ D ₂ 1,25 (OH) ₂ D ₃	- Actions « classiques » : minéralisation osseuse (↑ absorption intestinale calcium et phosphates; ↑ réabsorption rénale calcium; ↑ résorption osseuse) - Actions « non classiques » (↑ immunité innée; ↓ immunité acquise; ↓ prolifération; ↑ différenciation; ↓ angiogenèse...)
E	α-, β-, δ-, γ-tocophérols α-, β-, δ-, γ-tocotriénols	RRR-α-tocophérol	- Antioxydant lipophile (membranes cellulaires, lipoprotéines)
K (vitamine antihémorragique)	Phylloquinone (K ₁) Ménaquinones (K ₂) Phytoménadione (K ₃ , forme de synthèse)	Phylloquinone Ménaquinones	- Carboxylation de l'acide glutamique: facteurs de coagulation, ostéocalcine...
B ₁ (vitamine antinévritique)	Thiamine	Thiamine pyrophosphate Thiamine triphosphate	- Coenzyme: décarboxylation des acides α-cétoniques (entrée acide pyruvique dans cycle acide citrique – utilisation du glucose) - Transcétolisation: voie des pentoses phosphates - Conduction de l'influx nerveux
B ₂	Riboflavine	Flavine mononucléotide Flavine adénine dinucléotide	- Coenzyme: cycle de l'acide citrique et chaîne respiratoire (production ATP) - Catabolisme des acides gras
B ₃ ou PP (facteur antipellagreux)	Acide nicotinique, nicotinamide	Nicotinamide adénine dinucléotide Nicotinamide dinucléotide phosphate	- Coenzyme: catabolisme des glucides et des lipides, cycle de l'acide citrique (production d'ATP), synthèse des acides gras
B ₅	Acide pantothénique	Acide pantothénique: Coenzyme A (CoA) Phosphopantéthéine: <i>Acyl Carrier Protein</i> (ACP)	- CoA: métabolisme des glucides, lipides et acides aminés - ACP: synthèse des acides gras
B ₆	Pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine	Pyridoxal 5'-phosphate	- Coenzyme: métabolisme des acides aminés - Synthèse de neurotransmetteurs (GABA)
B ₈	Biotine	Biotinyl-AMP	- Coenzyme de 4 carboxylases: catabolisme des glucides, acides gras impairs, certains acides aminés
B ₉	Folates Acide folique (précurseur; forme de synthèse)	Tétrahydrofolates Acide folinique (5-formyl-tétrahydrofolate; forme de synthèse)	- Métabolisme des unités monocarbonées (1C): méthylation de l'homocystéine en méthionine - Synthèse de la thymidine (synthèse et réparation ADN) - Synthèse des purines (synthèse ADN et ARN)
B ₁₂ (facteur antipernicieux)	Cobalamines	Adénosylcobalamine Méthylcobalamine	- Isomérisation du méthylmalonate en succinyl-CoA (entrée dans cycle de l'acide citrique) - Méthylation de l'homocystéine en méthionine
C (vitamine antiscorbutique)	Acide L-ascorbique	Acide ascorbique Acide déhydroascorbique	- Oxydoréduction: agent réducteur et antioxydant hydrosoluble - Hydroxylation: synthèse du collagène, des catécholamines, de la carnitine, des acides biliaires...

La plupart des vitamines du groupe B interviennent dans le métabolisme cellulaire sous forme de coenzymes qui renferment un ou plusieurs radicaux indispensables à la synthèse d'enzymes ou d'hormones et participent à ce titre à de multiples réactions de dégradation ou de synthèse.

La vitamine A (sous forme d'acide rétinoïque tout-trans) et la vitamine D (sous forme de 1,25-[OH]-D) agissent sur les cellules cibles de façon comparable aux hormones stéroïdiennes en se liant à des récepteurs spécifiques et en réprimant ou induisant la transcription de plusieurs centaines de gènes.

L'acide rétinoïque joue un rôle primordial dans la différenciation cellulaire et, a fortiori, dans les phénomènes de croissance, de reproduction et dans les défenses immunitaires.

La vitamine D a des effets « classiques » sur le métabolisme phosphocalcique et osseux, agissant comme une hormone stéroïdienne et « non classiques » de mieux en mieux documentés.

La vitamine K intervient comme cofacteur de la γ -glutamylcarboxylase impliquée dans la maturation de 14 protéines, dont 4 protéines procoagulantes et 2 protéines de calcification.

Les vitamines C et E sont des antioxydants, la première en milieu hydrosoluble et la seconde en milieu lipophile.

C. Carences et déficits

Comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessous les carences vitaminiques peuvent apparaître sous des formes très variées.

Tableau 2 : Signes cliniques des différentes carences vitaminiques

Vitamine	Tableaux et signes cliniques
A	Atteinte oculaire (↓ vision crépusculaire puis xérophtalmie) Sensibilité accrue aux infections Sécheresse des muqueuses
D	Rachitisme chez l'enfant (déformations osseuses, retard de l'ossification, troubles de la marche, tétanies) Ostéomalacie chez l'adulte (douleurs osseuses et musculaires) Ostéoporose (↑ risque de chutes = > ↑ risque de fractures) Douleurs osseuses et musculaires, troubles de la marche
E	Signes hématologiques (hémolyse), neuromusculaires et ophtalmologiques = syndrome neurodégénératif
K	Maladie hémorragique du nouveau-né Adulte : ecchymoses, saignements du nez, ↑ risque de fractures
B ₁	Béribéri sec : atteinte neurologique périphérique ou polynévrite évoluant vers une paralysie flasque Béribéri humide : atteinte cardiaque (œdèmes, tachycardie, cardiomégalie, insuffisance cardiaque congestive) Béribéri cérébral ou encéphalopathie de Gayet-Wernicke (troubles oculomoteurs, atteinte cérébelleuse avec troubles de l'équilibre et désorientation temporo-spatiale) puis syndrome de Korsakoff (amnésie antérograde et rétrograde) Béribéri infantile : œdèmes, dyspnée, oligurie, aphonie, troubles cardiovasculaires
B ₂	Signes cutané-muqueux (dermite séborrhéique, chéilite, perlèche, glossite) et oculaires (photophobie, larmoiement) non spécifiques
PP	Diarrhées, dermatite à type d'érythro-œdème bulleux, démence (« 3D »)
B ₅	Pas de tableau spécifique : fragilité cutanée, alopecie, troubles digestifs et neurologiques
B ₆	Signes cutané-muqueux (lésions séborrhéiformes, acné), neuropsychiatriques (asthénie, dépression, polynévrite distale) et hématologiques (anémie microcytaire hypochrome) non spécifiques
B ₈	Signes cutanés (sécheresse, dermite séborrhéique, rash à prédominance orofaciale, alopecie partielle ou totale) Autres : paresthésies, syndrome dépressif, troubles de l'audition
B ₉	Signes hématologiques (macrocytose, anémie mégaloblastique arégénérative), neurologiques (apathie, fatigue, maux de tête, insomnie, faiblesse, dépression), gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs digestives, perte d'appétit)
B ₁₂	Signes hématologiques (macrocytose, anémie mégaloblastique arégénérative), manifestations neurologiques (sclérose combinée de la moelle) et cutané-muqueuses (glossite de Hunter, atrophie villositaire)
C	Syndrome hémorragique, ichtyose, gingivite et parodontolyse Autres : irritabilité, malaise, asthénie, dépression

D. Tests biologiques et limites

L'évaluation du statut vitaminiq ue repose sur un examen clinique, des tests biologiques et sur un interrogatoire alimentaire permettant de mettre en évidence si certains aliments sont sous-représentés et si le niveau énergétique de la ration est suffisant (cas de la B12 chez les végétaliens stricts non supplémentés par cette vitamine et de la vitamine C chez les individus qui ne consomment pas de légumes ou de fruits).

Les signes biologiques de déficit vitaminiq ue précédant les signes cliniques, l'approche biologique apparaît de ce fait essentielle pour établir un diagnostic positif.

Le diagnostic biologique repose sur :

- le dosage dans le sang de la vitamine ou de ses métabolites (C)
- des tests fonctionnels :
 - o le dosage d'une activité enzymatique dépendant d'une vitamine (B1, B2 et B6)
 - o le dosage de marqueurs métaboliques (B9, B12)
 - o l'exploration de la vision (A) et de la coagulation (K)
 - o l'approche cytologique : A et cellules conjonctivales ou B9, B12 et cellules sanguines.

Un test thérapeutique peut également signer un diagnostic en cas de régression de la symptomatologie. Il doit être impérativement pratiqué en situation d'urgence (encéphalopathie en cas de suspicion de carence en thiamine (B1)). Enfin, des explorations à visée étiologique s'avèrent utiles pour distinguer une carence alimentaire d'une malabsorption.

E. Origines alimentaires et apports

Aucun aliment ne contient toutes les vitamines en quantité suffisante pour couvrir l'ensemble des besoins vitaminiques, il faut donc varier les sources alimentaires afin de réduire le risque de déficit vitaminique.

Le lait maternel couvre les besoins en vitamines du nourrisson, sauf pour les vitamines D et K.

Une ration suffisante au plan énergétique (> 2 000 kcal/j) et diversifiée permet de couvrir les besoins en vitamines du groupe B de la plupart des individus.

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) publiés en France en 2001 sont des valeurs choisies par un groupe d'experts non seulement pour prévenir les états de déficience vitaminique pour la plus grande partie d'un groupe de population défini en fonction de l'âge et du sexe mais aussi, dans le cas des vitamines C, B9 et B12, pour prévenir le développement de pathologies au long cours.

Devant les risques associés aux apports vitaminiques supérieurs aux ANC, des limites de sécurité, en plus de l'apport alimentaire, ont été définies pour les vitamines A, D, E, PP, B6, B9 et C.

Les ANC ont été fixés pour couvrir les besoins de 97,5 % des membres d'un groupe défini en fonction de l'âge et du sexe. Les apports conseillés sont donc supérieurs aux besoins réels d'une très large fraction de cette population. La comparaison des apports vitaminiques d'un individu aux apports conseillés ne permet donc pas d'affirmer qu'ils sont insuffisants. On peut cependant émettre l'hypothèse que plus les apports vitaminiques d'un individu sont inférieurs aux ANC, plus la probabilité qu'ils ne couvrent pas ses besoins est grande.

Dans la pratique médicale, trois types d'indication justifient la prescription de vitamines, ou «vitaminothérapie» :

- la prévention de déficits vitaminiques dans des groupes à risque (les doses utilisées sont proches des ANC) et la correction de ces déficits (les doses utilisées sont proches ou supérieures aux ANC)
- la correction d'une anomalie héréditaire altérant primitivement une étape unique du métabolisme d'une vitamine spécifique (les doses utilisées sont le plus souvent très supérieures aux ANC).
- l'utilisation de fortes doses dans une optique pharmacologique

Si l'utilisation de vitamines pour prévenir ou corriger des déficits ou pour traiter des anomalies génétiques fait l'objet d'un consensus général, des controverses existent quant à la réalité des bénéfices des suppléments vitaminiques vis-à-vis des maladies chroniques. (5)

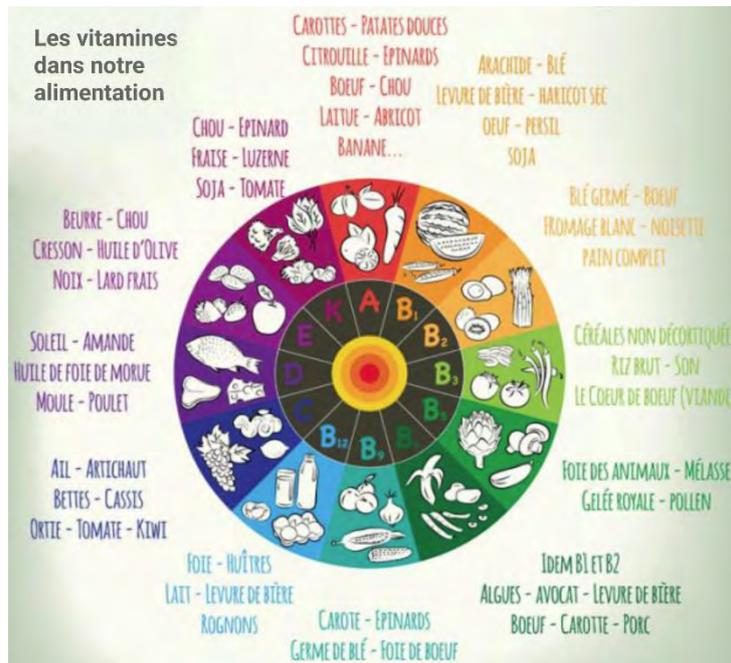


Figure 4 : Représentation schématique de différentes sources alimentaires de vitamines

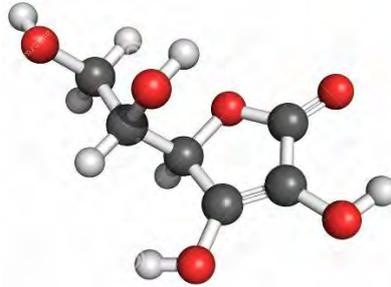
Ainsi, pour exemple, 100 mL de lait de vache contiennent 30 µg de vitamine A alors que le lait d'une femme en contient 50 µg. On retrouve dans 100 mL de foie de morue 30 mg de vitamine A soit 37 fois la dose journalière recommandée et 200 µg de vitamine D. Pour 100 mL également l'huile d'olive contient 12 mg de vitamine E et l'huile de colza 100 µg de vitamine K.

Ces valeurs illustrent bien l'importance d'une alimentation variée.

La vitamine C est un des quatre antioxydants de l'alimentation avec la vitamine E, le bêta-carotène et le sélénium. (7)

IV. La vitamine C

A. Rappels physico-chimiques

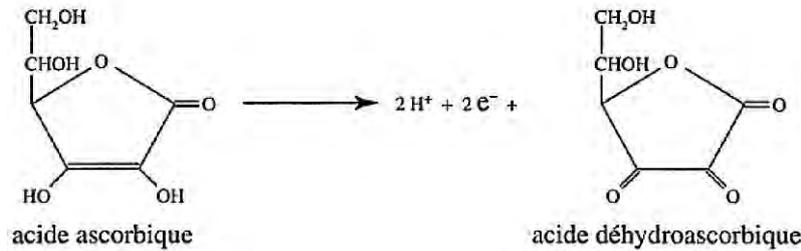


- Nom commun = Acide ascorbique
- Synonymes = acide oxo-3-gulofuranolactone, acide L-ascorbique
- Nom UICPA = (5R)-5-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-2,5-dihydrofuran-2-one
- Formule chimique = $C_6H_8O_6$
- Apparence : poudre ou cristaux blancs à légèrement jaunes, inodore
- Solubilité : très hydrosoluble, peu dans l'alcool
- Additif alimentaire = E 300
- Température de fusion = $190^{\circ}C$

La vitamine C, ou acide ascorbique, peut être considérée comme un dérivé cyclique des hexoses. Elle est synthétisée dans le fruit, principalement à partir du D-glucose. Deux autres voies ont été décrites à partir de l'acide uronique. (8) Une voie de récupération à partir de composés de dégradation de parois cellulaires (acide galacturonique) a été décrite dans la fraise notamment. (9)

Il s'agit d'un système redox. Sa caractéristique essentielle est d'exister sous trois degrés d'oxydoréduction différents :

- la forme réduite ou acide ascorbique, qui est donc donneur d'électron
- la forme semi-réduite ou mono-oxydée, appelée acide mono-déhydro-ascorbique
- la forme oxydée ou acide déhydro-ascorbique. (10)



L'acide mono-déhydro-ascorbique est un radical anion relativement inerte, ne réagissant pas avec l'oxygène car il est stabilisé par résonance (effet mésomère) et formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire.

L'agent oxydant habituel est l'oxygène. Les électrons de l'ascorbate peuvent réduire les métaux comme le cuivre et le fer, conduisant à la formation de superoxydes et de peroxydes d'hydrogène et donc d'espèces oxydantes réactives. (11)



Très fragile en solution, les propriétés réductrices de la vitamine C sont donc détruites au contact de l'air par oxydation de l'acide ascorbique puis par hydrolyse de l'acide déshydroascorbique.

Cette destruction est variable selon le pH, la présence d'autres composants tels que le fructose, le glucose, les polyphénols ou la cystéine mais également différente selon les plages de température, le rapport oxygène-acide ascorbique ou le rapport surface/volume de la solution contenant l'acide ascorbique. (12)

La lumière solaire (par action des ultraviolets) semble accélérer ce processus. (13)

Ainsi la cuisson des aliments et leur transformation industrielle accroissent la concentration de la forme oxydée dans l'aliment. (14,15)

L'acide ascorbique semble également être dégradé, dans une voie anaérobie, par hydrolyse. Cette dégradation est cependant beaucoup plus lente et ne se produit qu'à des températures supérieures à 120 °C. (16)

Tous ces mécanismes ne sont pas complètement connus et bénéficient encore d'études à l'heure actuelle.

B. Métabolisme

L'Homme, comme les primates et le cobaye, ne synthétise pas la vitamine C à cause de l'absence de l'enzyme L-gulono- γ -lactone oxydase. (17) Le gène codant cette enzyme existe encore dans le génome humain, mais contient plusieurs mutations qui le rendent non fonctionnel. (18)

Ils doivent donc se la procurer dans l'alimentation.

1. Absorption digestive

La vitamine C est absorbée essentiellement au niveau de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon) pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales de vitamine C de 120 à 180 minutes après l'ingestion. (11)

Il existe :

- un transport actif, couplé au sodium selon les transporteurs SVCT1 et SVCT2. L'expression de ces transporteurs dans la membrane cellulaire dépend principalement de la concentration intracellulaire de l'acide ascorbique. (19)
- un transport facilité de la forme oxydée par les transporteurs de glucose GLUT2 et GLUT8 (20) et GLUT1, GLUT3 et GLUT4 qui peuvent être inhibés. (21)
- une petite diffusion passive

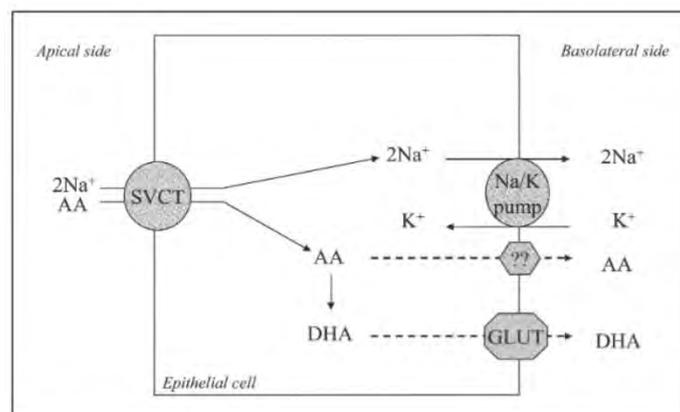


Figure 5 : Modèle de transporteurs de la vitamine C dans les cellules épithéliales polarisées

Ce mécanisme est pour beaucoup d'auteurs saturable mais capable d'une grande adaptation. L'étude de Duconge et al. suggère que l'être humain pourrait absorber jusqu'à 1000 fois plus de vitamine C en cas de situation pathologique. (20)

L'excès d'acide ascorbique est éliminé par les selles, ce qui évite des variations du pH sanguin. Il est alors essentiellement métabolisé en CO₂ et en acides organiques par la flore intestinale.(20)

L'absorption de la vitamine C est rapide. Elle peut être inhibée par des analogues structuraux ou des apports en glucose élevés qui favorisent l'absorption intestinale de la forme oxydée. (15,22)

L'absorption est dose-dépendante. Selon Graumlich et al., on peut retrouver une absorption de 89%, à une dose de 15 mg, qui diminue à 47% pour une prise de 1250 mg. (23) Ces valeurs sont observées chez des sujets qui consomment la même dose tous les jours et ont donc des concentrations stables.

Au quotidien, la vitamine C contenue dans les aliments peut ne pas être entièrement biodisponible du fait de la séquestration physique de la vitamine dans les aliments, de sa dégradation ou de l'inhibition de son absorption par d'autres composants alimentaires. Certaines substances alimentaires peuvent aussi améliorer l'absorption de la vitamine C. Par conséquent, les données de biodisponibilité publiées doivent être interprétées avec prudence lorsqu'elles sont appliquées à la pratique clinique. (11)

Selon un rapport de l'AFSSA, chez le sujet sain, seuls des apports massifs par supplémentation orale peuvent augmenter, de façon transitoire, la concentration plasmatique de vitamine C qui normalement reste à un état d'équilibre pour des niveaux d'apports de vitamine C équivalents à ceux d'une alimentation variée et équilibrée (200 à 300 mg de vitamine C par jour). De plus, cette augmentation transitoire de la concentration en vitamine C varie selon les individus et semble être déterminante pour engendrer un effet pro-oxydant de la vitamine C. (15)

2. Réabsorption rénale

Il existe également un système de réabsorption active au niveau du tubule rénal, système lui aussi saturable.

La vitamine C est réabsorbée dans le tubule proximal par les membranes lupiques des cellules tubulaires proximales rénales via le transporteur SVCT1. (17)

Au-dessus d'un certain seuil, la capacité de réabsorption tubulaire est saturée et l'excès d'acide ascorbique est excrété. Selon Jackson et al., ce seuil pour la concentration en acide ascorbique plasmatique est légèrement plus élevé chez les hommes (en moyenne 86 $\mu\text{mol/L}$) que chez les femmes (en moyenne 71 $\mu\text{mol/L}$). (24)

3. Distribution

La distribution de la vitamine C se fait tout d'abord dans le plasma puis dans les cellules circulantes et dans les tissus.

a) *Distribution plasmatique*

Les valeurs plasmatiques normales sont selon les laboratoires de 4.6 à 14.9 mg/l ou 26 à 85 $\mu\text{mol/l}$ (μM). La technique de dosage sera étudiée dans le chapitre « Discussion ».

La forme réduite prédomine dans le plasma parce qu'elle est protégée par le glutathion et les composés à groupe SH. (25)

La concentration plasmatique seuil est d'environ 70 μM . Elle semble atteinte pour un apport d'environ 200 mg par jour soit l'apport d'environ 5 fruits et légumes.

Le taux maximal plasmatique atteint avec des doses orales classiques est d'environ 250 μM mais une étude a montré des taux de 450 μM après ingestion d'acide ascorbique liposomal chez deux patients. (20)

Par injection intraveineuse, il peut avoisiner les 30 mM. (26)

Le pool composé de plasma et du compartiment de liquide extracellulaire contient environ 150 mg d'acide ascorbique. (27)

b) *Distribution cellulaire circulante.*

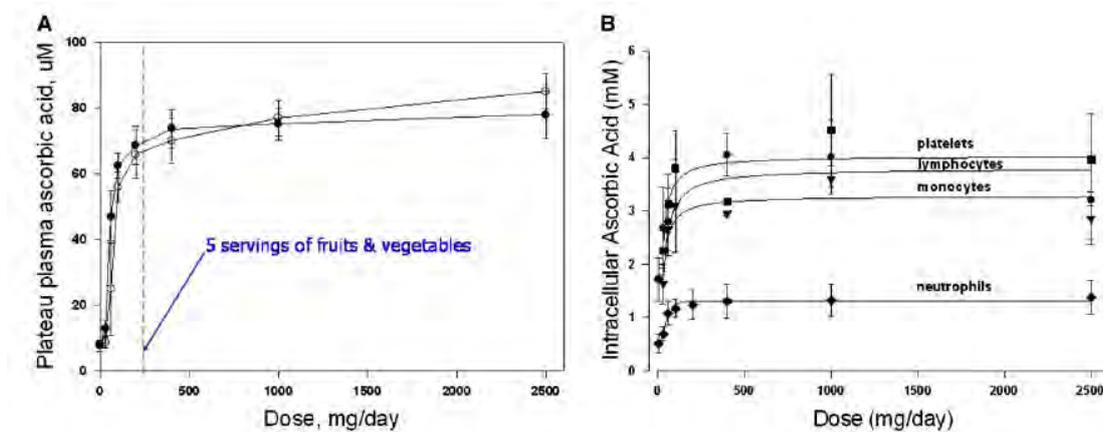


Figure 6 : Concentration d'acide ascorbique dans le plasma en fonction de différents apports quotidiens per os et concentrations intracellulaires des principales cellules circulantes en fonction des mêmes apports selon Levine et Al. (26,28)

Les cellules érythroïdes progénitrices ont des transporteurs de SVCT2, mais celles-ci sont perdues dans le processus de maturation, de sorte que les globules rouges en circulation n'ont pas de transporteur connu de la vitamine C. Ces globules rouges circulants ont donc des concentrations de vitamine C légèrement inférieures à celles du plasma. Cependant grâce à leur nombre, ils représentent le plus grand pool de vitamine C dans le sang total soit environ 67% de la vitamine C du corps entier. L'hypothèse du mécanisme est que l'acide déhydroascorbique pénètre via les transporteurs de glucose facilités (29) et que l'acide ascorbique soit un donneur d'électrons pour le transfert d'électrons transmembranaires depuis l'intérieur de l'hématie vers un accepteur à l'extérieur sans passage direct. (11)

En présence de bactéries, les niveaux d'ascorbate dans les neutrophiles peuvent augmenter leur pool jusqu'à 30 fois en raison de l'absorption d'acide déhydroascorbique. (30)

La concentration moyenne diminue avec l'âge, ce qui peut expliquer l'augmentation du stress oxydatif avec l'âge, et semble être due à la baisse du recyclage par les hématies. L'influence du cycle circadien sur le taux plasmatique est également rapportée. (17)

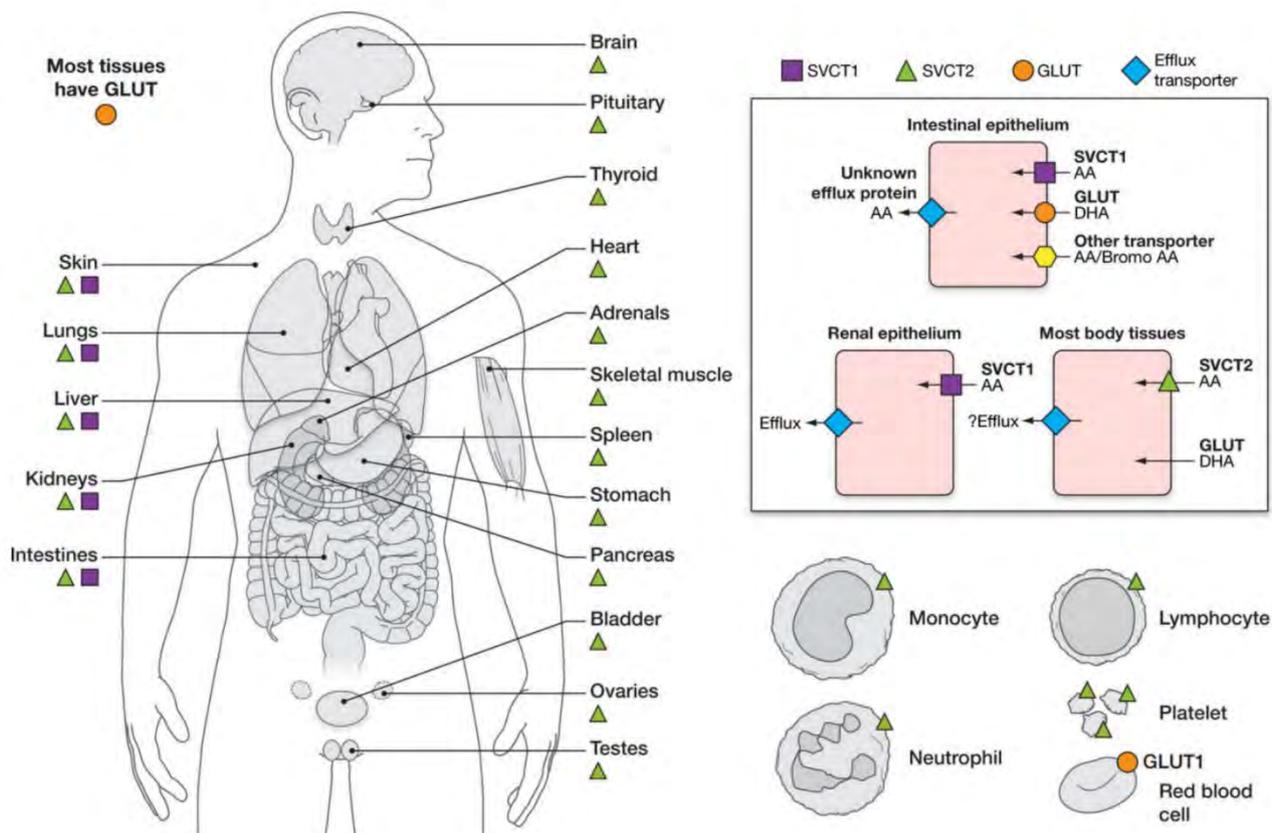


Figure 7 : Distribution des différents récepteurs et transporteurs de l'acide ascorbique selon Padayatty et Levine (11)

Le transporteur SVCT1 est exprimé dans les tissus épithéliaux. Le transporteur SVCT2 est plus largement exprimé et son ARNm est détecté dans de nombreux tissus tels que le cerveau, les poumons et les muscles. La distribution et les paramètres cinétiques suggèrent que le SVCT2 soit crucial pour l'absorption de l'ascorbate des cellules non-épithéliales. (31)

La plus forte expression du SVCT2 se retrouve dans la glande surrénale, le cerveau (neurones), les poumons et le tissu osseux (ostéoblastes) mais ce transporteur existe aussi dans les muscles, les organes lymphoïdes et les cellules réticuloendothéliales, entre autres. (21)

Cette distribution explique certaines particularités de l'expression clinique du scorbut.

c) La distribution tissulaire

Les concentrations tissulaires dépendent des concentrations en vitamine C du plasma et des fluides extracellulaires, qui dépendent à leur tour de l'apport alimentaire en vitamine C.

Il convient de noter que pour de nombreux tissus humains, les concentrations exactes en vitamine C chez le sujet sain et le sujet malade ne sont pas bien connues.

Les estimations de la concentration en vitamine C dans les tissus sont en effet basées sur des données compilées à partir de multiples sources, souvent à l'aide d'échantillons post-mortem et d'essais imprécis. Lorsque les fluides corporels humains ou les tissus ne sont pas traités rapidement et correctement, la vitamine C peut diminuer par l'oxydation et/ou les pratiques de manipulation de l'échantillon, et les résultats de l'essai peuvent être artificiellement bas. Malheureusement, seules des valeurs concordantes limitées sont disponibles pour les monocytes, les lymphocytes, les neutrophiles, les cellules mononucléées mixtes, le muscle squelettique et les globules rouges (11,32)

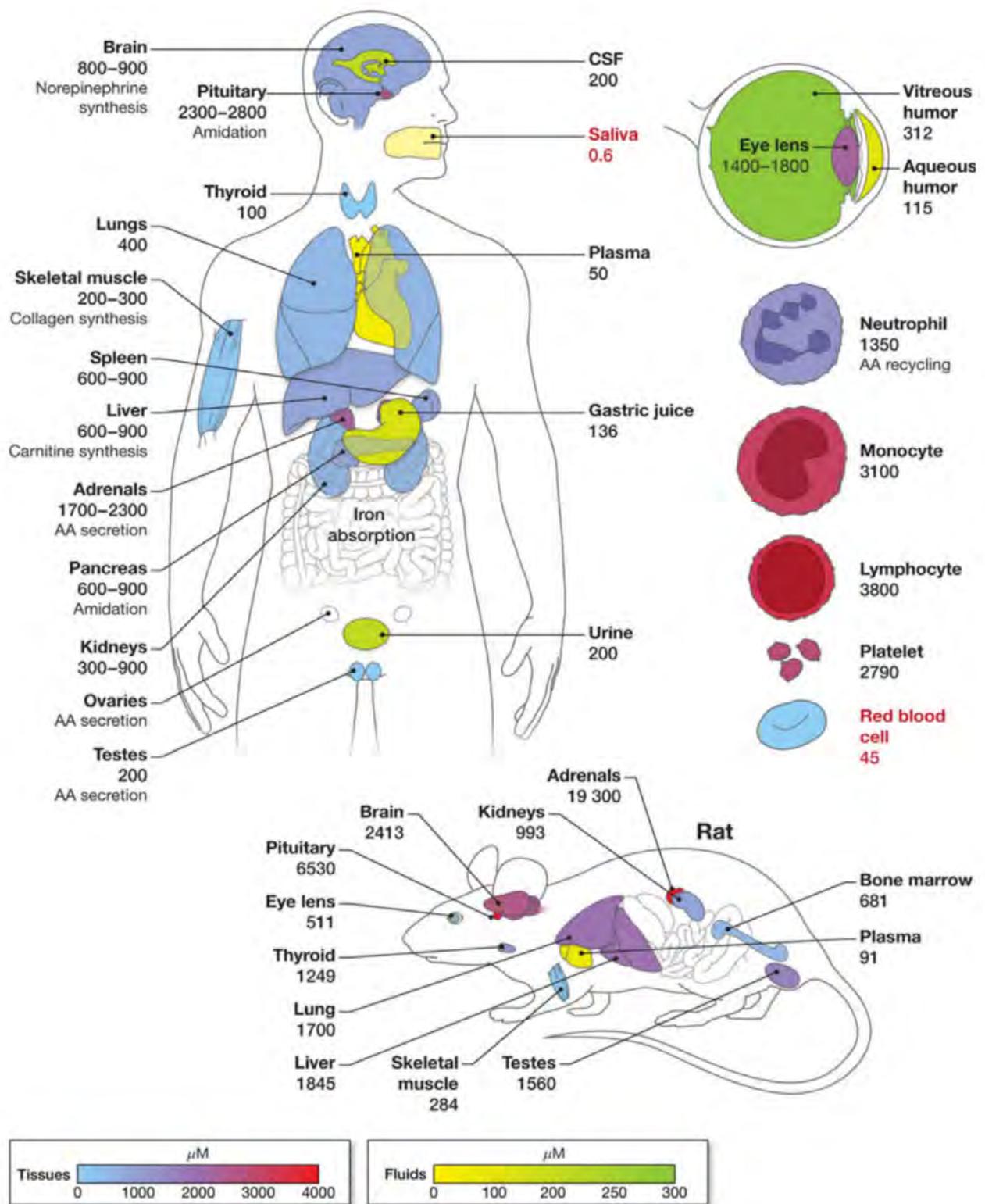


Figure 8 : Concentrations tissulaires et cellulaires moyennes en vitamine C en $\mu\text{mol/L}$ et principales actions physiologiques selon Padayatty et Levine (11)

La vitamine C est inscrite dans le suc gastrique, le liquide céphalo-rachidien et l'humeur aqueuse, qui ont tous des concentrations supérieures à celles du plasma.(11)

Le muscle est la plus grande réserve de vitamine C car, bien qu'il contienne l'une des plus faibles concentrations de tous les tissus, il regroupe environ les deux tiers de la masse tissulaire. La vitamine C musculaire participe en effet aux activités enzymatiques requises pour la biosynthèse de la carnitine. Elle est transportée à une vitesse élevée dans les muscles et stockée dans des quantités substantielles de 3-4 mg pour 100g. (17)

Les glandes surrénales humaines sécrètent de la vitamine C en réponse à l'ACTH. Cette sécrétion précède celle de cortisol, mais est insuffisante pour augmenter les concentrations systémiques. (33)

Les données animales indiquent que les testicules et les ovaires pourraient également sécréter de la vitamine C en réponse à la signalisation hormonale (34,35). Pour cette sécrétion rapide, un mécanisme de transport différent, pas encore identifié, est probablement responsable. (11)

L'efflux d'acide ascorbique à partir de cellules, mal connu à ce jour, peut survenir via plusieurs mécanismes avec les principaux contributeurs considérés comme étant des canaux sensibles au volume, des canaux Ca^{2+} -dépendant, des canaux de jonction et par l'exocytose de vésicules. (36)

L'insuline, quant à elle, favorise la pénétration intracellulaire du déhydro-ascorbate du fait de sa proximité chimique avec le glucose. (36) (21)

Les compartiments intracellulaire et tissulaire représentent dans les cellules environ 1-1,5 g. (27)

Il n'y a cependant pas de véritable forme de stockage de la vitamine C et, lorsque l'apport cesse, les réserves chutent en deux à trois semaines. Étant donné le long intervalle entre la consommation d'un régime alimentaire déficient et l'apparition des premiers symptômes, il est clair que les cellules tissulaires ont une capacité remarquable à conserver et recycler cette vitamine. (27)

d) Discussion sur la demi-vie

Selon les sources, les valeurs retrouvées varient.

Selon l'Open Drug Database, la demi-vie est en moyenne de 2,9 h (37) ou de l'ordre de 12 heures pour une prise d'environ 1 g de vitamine C et d'environ 14 jours pour une prise de 50 mg. (38). Aucune information sur ce sujet n'apparaît sur la base de données publique des médicaments ni dans le Vidal ou sur Thériaque.

La revue de littérature de Duconge et al. de 2008 suggère que la demi-vie varie de 8 à 40 jours si les apports sont insuffisants, à 30 min en cas d'ingestion élevée.

La régulation métabolique est encore mal comprise mais plusieurs modèles ont été proposés notamment celui du flux dynamique de Hickey Roberts et Cathcart qui proposent une pharmacocinétique à double phase. (23)

Ainsi, chez le sujet sain, si la concentration plasmatique est $< 70 \mu M$ il semble y avoir une réabsorption accrue et une majoration de l'activité des transporteurs.

Quand la concentration plasmatique dépasse les $70 \mu M$, l'excrétion devient, au contraire, plus rapide.

Un effet plafond est aussi retrouvé mais avec un seuil différent pour les tissus sains et les tissus cancéreux.

Ceci pourrait expliquer l'augmentation des besoins en cas de maladie cancéreuse ainsi que les variations de tolérance intestinale constatées selon la dose et l'état de santé.

Un autre postulat concernant les différences de demi-vie consiste à évoquer le compartiment intracellulaire. Il permet une certaine accumulation et un relargage en vitamine C, via les transporteurs Na⁺ dépendant, les transporteurs de protéines et une diffusion passive. La vitesse de transfert est maximale lors d'une concentration plasmatique de 70 µM.

La biodisponibilité n'est pas statique et la vitesse d'absorption non linéaire. Elles varient selon les besoins, les individus et le moment.

Des délais retardés de passage plasmatique d'acide ascorbique ont pu être constatés. Le système lymphatique participe probablement à l'absorption, avec un transport, via des liposomes, encore mal compris. (20) Cela pourrait expliquer que la concentration plasmatique puisse atteindre des valeurs plus hautes lors de l'ingestion.

Les différences de valeurs et les multiples propositions de modélisation de l'absorption de la vitamine C au cours des différentes études faites sur le sujet peuvent ainsi s'expliquer.

4. Élimination

Il n'existe pas physiologiquement d'hypervitaminose C, l'excès étant éliminé dans les urines et les fèces sous forme native et de métabolites.

Les principaux facteurs déterminant l'excrétion rénale de l'acide ascorbique sont la clairance glomérulaire réelle de cette vitamine, sa quantité dans le plasma et le seuil de réabsorption dans le rein.

La clairance rénale de l'acide ascorbique semble directement dépendante de la concentration plasmatique. Ainsi, l'acide ascorbique s'élimine franchement dans les urines lorsque sa concentration plasmatique avoisine les 60 µmol/l. (23).

Il est également excrété pour une moindre part au niveau respiratoire sous la forme de CO₂.

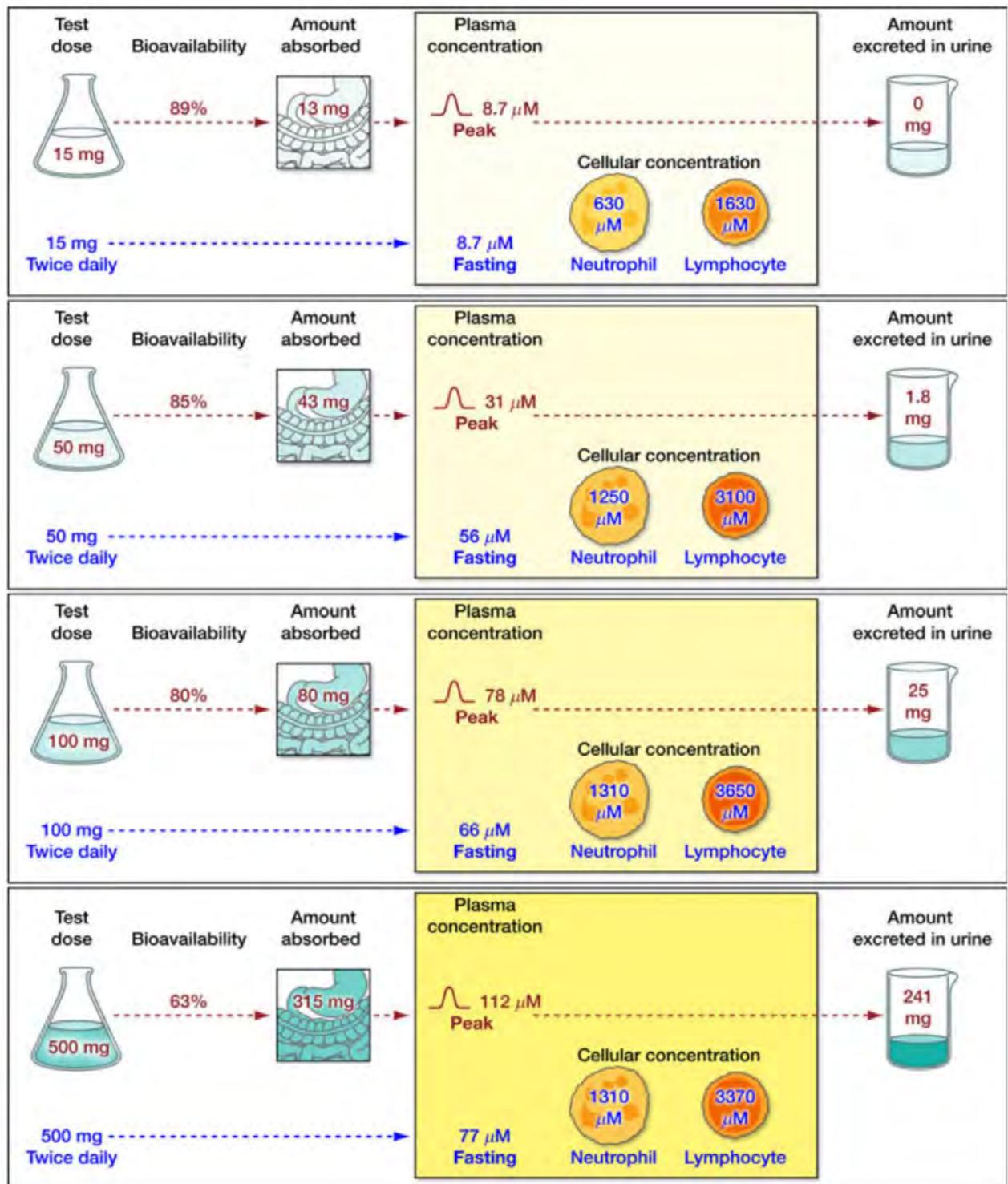


Figure 9 : Relations entre doses absorbées, biodisponibilité, concentrations plasmatiques et cellulaires résultantes et excrétion rénale (11)

L'acide déhydro-ascorbique, s'il n'est pas réduit, se décompose rapidement au pH physiologique. Sa demi-vie est de quelques minutes seulement, en raison de la rupture de l'anneau hydrolytique qui ne peut pas se reformer. Il est alors métabolisé en partie en acide 2,3-dicétoglucuronique via la voie des pentoses et en oxalate (27) ou CO₂. (20) Mais des études restent encore à mener pour déterminer tous les métabolites, et notamment ceux excrétés dans les urines. (11,27)

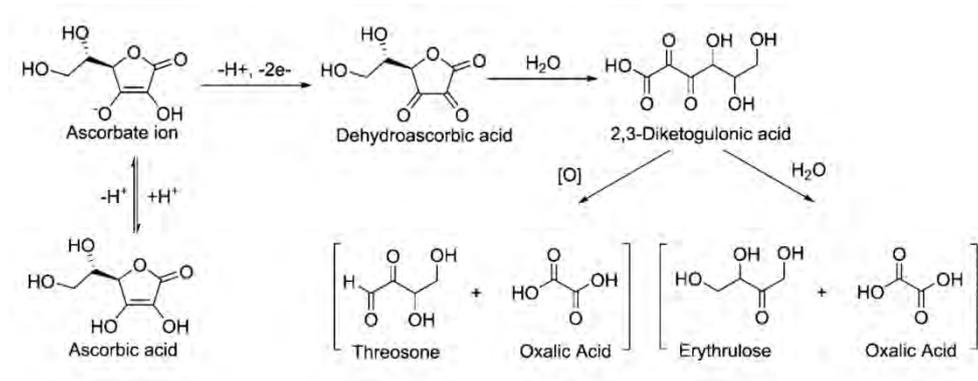


Figure 10 : Principaux produits de dégradation de l'acide ascorbique

L'acide ascorbique est également dialysable. Il convient donc d'être vigilant aux carences chez les personnes insuffisantes rénales dialysées. (39)

C. Rôles biologiques

1. Définitions

Les dioxygénases sont des enzymes oxydoréductases qui incorporent le dioxygène (O_2) dans un substrat. La vie aérobie dépend du pouvoir oxydant du dioxygène dans diverses voies métaboliques (de la génération d'adénosine triphosphate (ATP) énergétique à la dégradation xénobiotique). Parmi ces dioxygénases, existent celles de fer mononucléaires. Dans ce groupe il y a deux importants sous-groupes qui nous intéressent : les catéchol-dioxygénases et les dioxygénases dépendantes du 2-oxoglutarate (2OG) qui interagissent avec la vitamine C.

Lors de la liaison à l'oxygène, une transformation se produit au cours de laquelle les 2OG sont décarboxylées par oxydation en succinate et la liaison O-O est clivée pour former un intermédiaire Fe (IV)-oxo (ferryl).

Ce puissant oxydant est ensuite utilisé pour effectuer diverses réactions, dont l'hydroxylation, l'halogénéation et la déméthylation. (21)

Les histones sont des protéines localisées dans le noyau des cellules eucaryotes. Elles sont étroitement associées à l'ADN dont elles permettent la compaction.

L'acétylation est un processus d'introduction d'un groupe acétyle ($-CO-CH_3$) sur un composé. L'acétylation des histones est associée à une activation de la transcription et est facilement réversible grâce à l'action des histones désacétylases (HDAC).

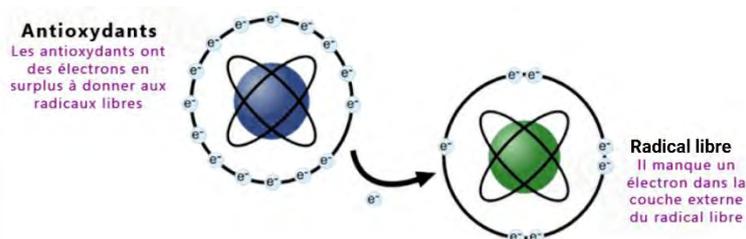
La méthylation consiste en l'ajout d'un groupement méthyle (CH_3) sur un substrat. Dans le contexte de l'épigénétique elle peut s'effectuer soit sur des lysines soit sur des arginines ou directement sur les bases de l'ADN (les cytosines quand elles sont associées à une guanine dans un doublet). Selon les résidus méthylés et le nombre de groupements ajoutés, elle est associée à une activation ou une répression de la transcription. C'est un processus dynamique mais plus stable que l'acétylation et la phosphorylation.

La déméthylation active de l'ADN sert principalement à une réparation par excision de base. (40)

L'amidation est la modification post-traductionnelle la plus courante de l'acide aminé en position C-terminale d'un peptide ou d'une protéine. Elle diminue la charge électrique et augmente la polarité des protéines. Le but est de protéger les peptides ou protéines de la dégradation par protéolyse.

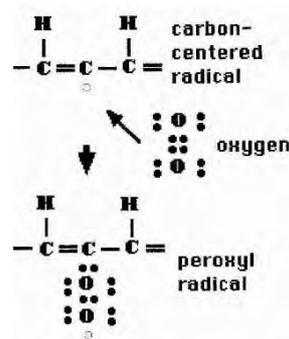
Un radical est un atome ou une molécule qui possède un électron non-apparié.

Les espèces oxydantes réactives (ROS) ou dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) sont des espèces chimiques oxygénées rendues chimiquement très réactives par la présence d'électrons de valence non appariés : radicaux libres, ions oxygénés et peroxydes...

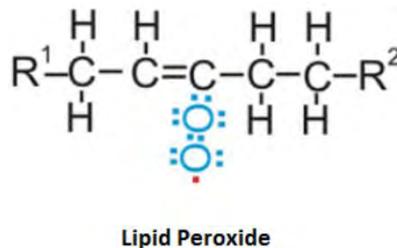


Dans le corps humain, les cellules sont constamment exposées aux effets des espèces oxydantes réactives (ROS) provenant de sources externes ou du métabolisme endogène. Les ROS sont impliqués dans des processus biochimiques normaux, y compris le contrôle de la prolifération cellulaire et le signal cellulaire, mais ils peuvent également nuire aux cellules en endommageant les biomolécules cellulaires, y compris l'ADN, les protéines et les lipides. La production de ROS peut cependant être compensée par l'existence de défenses antioxydantes cellulaires, comprenant des enzymes qui les éliminent (superoxyde dismutase, catalase, peroxydase, etc.), des protéines qui séquestrent les ions de métaux de transition (ferritine, transferrine), des peptides de bas poids moléculaire, des cofacteurs (glutathion, NADPH, thiorédoxine par exemple) et des agents diététiques à faible poids moléculaire liposolubles et hydrosolubles qui éliminent aussi les espèces réactives d'azote (par exemple, la vitamine E, la vitamine C et le bêta-carotène).

Les radicaux peroxydes : ROO•-, radicaux secondaires issus de l'oxydation de substrats organiques.



La peroxydation lipidique est l'oxydation des lipides insaturés, soit par des espèces radicalaires de l'oxygène, soit catalysée par des enzymes.



Un nitroso composé est un groupe fonctionnel où le groupement -NO (oxyde nitrique ou monoxyde d'azote) est lié à une structure organique.

Le syndrome extrapyramidal est un ensemble de symptômes et signes résultant de façon générale d'un dysfonctionnement du système extra-pyramidal qui comporte des aires motrices du cortex cérébral, les noyaux gris centraux (striatum, palladium, thalamus, noyau sous-thalamique) et la réticulée du tronc cérébral. Il s'agit le plus souvent d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système dopaminergique nigro-strié [nigro : substance noire (mésencéphalique) et strié : striatum (noyau caudé et putamen)].

Il consiste en un tremblement au repos avec roue dentée, troubles de la marche, lenteur des gestes et retard psychomoteur ou dyskinésies et rigidité plastique.

2. Actions physico biologiques

Les actions connues de la vitamine C décrites ci-dessous sont dues à une seule propriété chimique : la vitamine C est un donneur d'électrons et donc un agent réducteur.

L'acide ascorbique est aussi cofacteur de :

- deux mono oxygénases (dopamine b-mono oxygénase, peptidylglycine a-amidante mono oxygenase)
- 12 dioxygénases (6 prolyl 4-hydroxylase, prolyl 3-hydroxylase, hydroxylase lysyl, asparaginyle hydroxylase, triméthyllysine hydroxylase, butyrobetaine hydroxylase, et 4-hydroxyphenylpyruvatedioxygenase)
- une amine oxydase. (11)

Tableau 3 : Effets putatifs enzymatiques et non enzymatiques de la vitamine C chez les mammifères et les champignons(11)

Cofactor for enzymes

<i>Enzyme</i>	<i>Function of enzyme</i>
Mammalian enzymes	
Dopamine β -monooxygenase	Norepinephrine biosynthesis (Levine <i>et al.</i> , 1991)
Peptidylglycine α -amidating monooxygenase	Amidation of peptide hormones (Prigge <i>et al.</i> , 1999)
Prolyl 4-hydroxylase Three Collagen isoenzymes	Collagen hydroxylation (Prockop and Kivirikko, 1995)
Prolyl 3-hydroxylase Lysyl hydroxylase	
Prolyl 4-hydroxylase Three hypoxia-inducible factor (HIF) isoenzymes	Hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylation (Myllyharju, 2008)
Asparaginyl hydroxylase or FIH-1 (factor inhibiting HIF)	Regulation of HIF (Dann <i>et al.</i> , 2002; Lando <i>et al.</i> , 2002)
Trimethyllysine hydroxylase γ -Butyrobetaine hydroxylase	Carnitine biosynthesis (Rebouche, 1991a)
4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	Tyrosine metabolism (Lindblad <i>et al.</i> , 1970)
Flavin adenine dinucleotide-dependent amine oxidase (lysine-specific demethylase 1)	Histone demethylation (Tsukada and Zhang, 2006)
Fungal enzymes	
Deoxyuridine 1'-hydroxylase	Reutilization pathways for pyrimidines or the deoxyribose moiety of deoxynucleosides (Stubbe, 1985; Wondrack <i>et al.</i> , 1978)
Thymine 7-hydroxylase Pyridine deoxyribonucleoside 2'-hydroxylase	

Reducing agentat

<i>Site</i>	<i>Action</i>
Small intestine	Promote iron absorption (Hallberg <i>et al.</i> , 1987)

Antioxidant

<i>Site</i>	<i>Action</i>
Cells	Regulate gene expression and mRNA translation, prevent oxidant damage to DNA and intracellular proteins (Hitomi and Tsukagoshi, 1996; Padayatty <i>et al.</i> , 2003; Qiao and May, 2011; Sram <i>et al.</i> , 2012; Toth <i>et al.</i> , 1995).
Plasma	Increase endothelium-dependent vasodilatation, reduce extracellular oxidants from neutrophils, reduce low density lipoprotein oxidation, quench aqueous peroxy radicals and lipid peroxidation products (Ceriello <i>et al.</i> , 2013; Polidori <i>et al.</i> , 2004; Richards <i>et al.</i> , 2015; Traber and Stevens, 2011).
Stomach	Prevent formation of N-nitroso compounds (Aditi and Graham, 2012; Helser <i>et al.</i> , 1992).

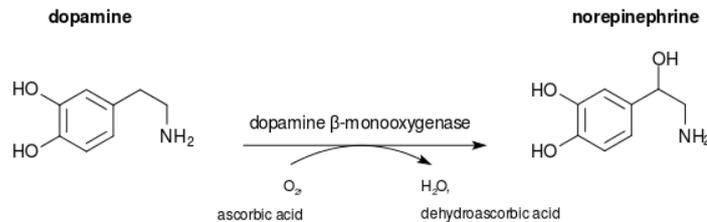
Pro-oxidant

<i>Target</i>	<i>Effect</i>
DNA	DNA damage (Podmore <i>et al.</i> , 1998)
Lipid hydroperoxidase	Decomposition of lipid peroxidase leading to DNA damage (Lee <i>et al.</i> , 2001)
Downstream targets of hydrogen peroxide	Damage to cancer cells (Chen <i>et al.</i> , 2007, 2008; Parrow <i>et al.</i> , 2013)

3. Cofacteur d'enzymes

a) Hydroxylation de la dopamine en noradrénaline

Cette hydroxylation se fait sous l'influence de la β -dopamine hydroxylase dans les granules chromaffines de la surrénale et le système nerveux. La réaction nécessite, en outre, la présence de cuivre. (41)



b) Catalyseur pour l'amidation de peptides

La vitamine C catalyse la réaction d' α -amidation du résidu glycine carboxy-terminal d'un certain nombre de peptides dans les glandes hypophysaires et les mélanocytes via la peptidylglycine α -amidating mono-oxygénase. (21,27)

Elle participe ainsi, à partir de la pro-opiomélanocortine (POMC), à la formation :

- dans les cellules corticotropes de l'hypophyse de l'ACTH, de la β -lipotropine, la β -endorphine
- dans les cellules mélanotropes de l'hypophyse des mélanotropines (α -MSH et β -MSH)
- dans les mélanocytes de la mélanotropine (α -MSH) qui provoque la synthèse de la mélanine. (42)

La gastrine, la cholécystokinine, la calcitonine, la vasopressine et l'ocytocine bénéficient également de l' α -amidation dépendant de la vitamine C.

c) Biosynthèse du collagène

L'acide ascorbique catalyse l'hydroxylation de la proline et de la lysine en hydroxyproline et hydroxylysine, constituants normaux du collagène, via les prolyl 3 et 4-hydroxylase et la lysyl hydroxylase.

Le collagène forme 30% de la totalité des protéines de l'organisme et entre dans la composition de la peau, de l'os, des dents, du cartilage. L'hydroxylation aide à la formation de la structure triple hélicoïdale stable du collagène, qui est transportée à l'appareil de Golgi et sécrétée par des granules sécrétoires. (11)

La vitamine C est requise pour la synthèse du collagène en agissant comme cofacteur pour des dioxygénases, comme les prolyl hydroxylases. Elle réduit le fer oxydé contenu dans l'enzyme, restaurant ainsi son activité enzymatique. (30)

Collagen – Hydroxylation of Proline

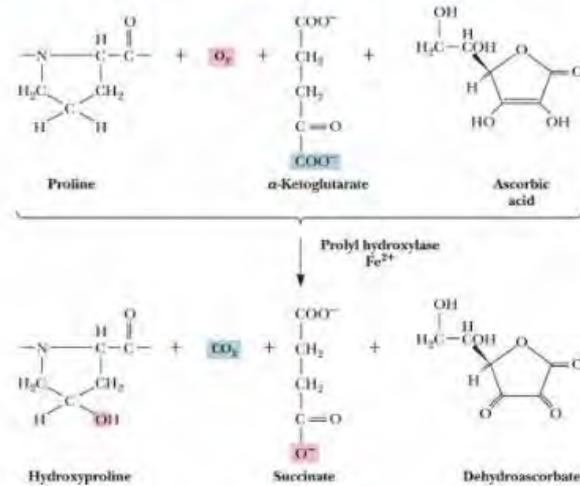


Figure 11 : Rôle de l'acide ascorbique dans l'hydroxylation de la proline nécessaire à la formation du collagène

Indépendamment de ses effets sur l'hydroxylation, l'ascorbate peut stimuler la collagénosynthèse par action sur la transcription d'ARNm. (43,44)

La prolyl-4-hydroxylase a donc trois isoenzymes impliquées dans l'hydroxylation du collagène et trois autres dans l'hydroxylation du facteur inductible de l'hypoxie (HIF).

d) Rôle du facteur HIF

La vitamine C participe à l'hydroxylation des résidus proline du facteur inductible à l'hypoxie (HIF) par la prolyl-4-hydroxylase (27) et à la régulation de HIF via l'asparaginyl hydroxylase (ou facteur inhibant HIF).

HIF est un facteur de transcription qui a pour clé la détection de l'oxygène chez les animaux multicellulaires.

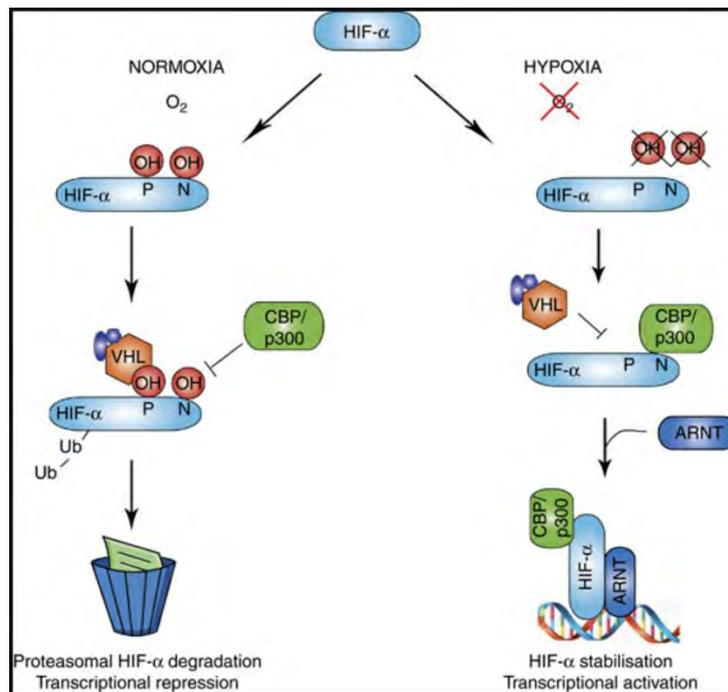


Figure 12 : Intérêt de l'hydroxylation de HIF dans la modulation de la transcription génomique

Dans des conditions normales, y compris l'oxygénation, le HIF est hydroxylé à des résidus de proline et d'asparagine spécifiques. Le HIF hydroxylé est alors dégradé par les protéasomes. L'hydroxylase de HIF est stimulée par l'acide ascorbique.

Dans les conditions sous-hypoxiques, l'hydroxylation est inhibée et le HIF est stabilisé. Il s'accumule alors assez longtemps pour se translater dans le noyau. Dans le noyau, il se lie à l'ADN pour transcrire les gènes cibles.

Un déficit en vitamine C ne permettant pas une hydroxylation suffisante favoriserait la transcription de certains gènes et le développement de tumeurs (30).

Ces gènes sont ceux qui régulent la croissance et l'apoptose, la migration cellulaire, le métabolisme énergétique, l'angiogénèse, la régulation vasomotrice, les fonctions de matrice et de barrière et le transport des ions métalliques et du glucose.

HIF joue donc un rôle dans le contrôle de l'érythropoïèse (45), dans les maladies pulmonaires (46), les maladies cardiaques (47), le diabète (48) (49) et dans le cancer (46) (50). Toutes ces conditions ont des degrés variables de privation d'oxygène au niveau des tissus.

Dans des conditions hypoxiques, comme celles existant dans des tumeurs à croissance rapide, la transcription des gènes dépendants de HIF augmente, favorisant ainsi l'angiogénèse et la croissance tumorale.

Le rôle dépendant de la concentration de l'ascorbate in vivo dans la physiologie humaine et les états pathologiques, agissant potentiellement par l'intermédiaire de HIF, n'est pas encore bien connu.(11)

L'asparaginyl hydroxylase inhibe HIF quand elle est hydroxylée en présence d'ascorbate. Cette hydroxylation empêche l'association de HIF avec des coactivateurs transcriptionnels dans des conditions normoxiques. (51) (52)

e) Biosynthèse de la carnitine à partir de la lysine et méthionine

L'acide ascorbique favorise la formation de carnitine à partir de la lysine et de la méthionine via la triméthyl-lysine hydroxylase et la butyrobétaïne hydroxylase. (53) La carnitine intervient dans le transport des acides gras du cytosol vers les mitochondries lors du catabolisme des triglycérides.

f) Catabolisme de la tyrosine en acide homogentisique

L'acide ascorbique participe à l'hydroxylation de la tyrosine via la 4 hydroxy-phényl-pyruvate dioxygénase (54,55).

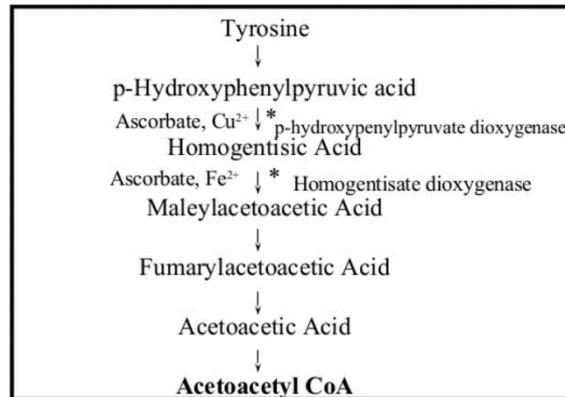


Figure 13 : Rôle de la vitamine C dans le catabolisme de la tyrosine

Il participe également à la transformation du tryptophane en sérotonine, à l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-DOPA (56) et à la synthèse de la tyrosine à partir de la phénylalanine (57) par recyclage de la tétrahydrobioptérine.

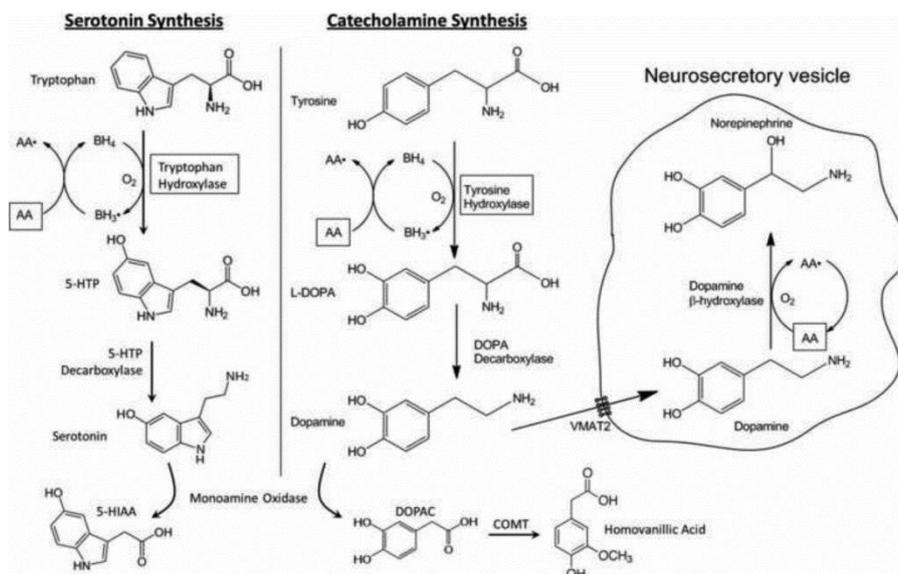


Figure 14 : Participation de l'acide ascorbique (AA) à la synthèse de la sérotonine, de la L-DOPA et de la noradrénaline (58)

g) Participation à l'épigénétique

L'acide ascorbique joue un rôle important dans l'épigénétique par l'acétylation d'histones (21) ou la déméthylation d'histones par l'expression accrue d'histones déméthylases (27).

La méthylation à la position C5 de la cytosine est la principale modification covalente de l'ADN des mammifères. Elle joue un rôle essentiel dans la régulation de la transcription, le maintien de la stabilité génomique et de l'identité cellulaire.

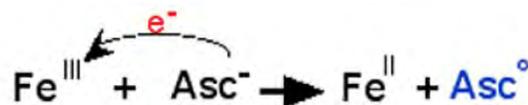
L'ascorbate sert de cofacteur pour les dioxygénases de translocation qui catalysent l'oxydation de la 5-méthylcytosine en 5-hydroxyméthylcytosine, en 5-formylcytosine et en 5-carboxylcytosine qui sont finalement remplacées par la cytosine non modifiée. Il existe également une hyperméthylation de l'ADN dans les cancers. (40)

La supplémentation en ascorbate pourrait améliorer la fonction des modificateurs épigénétiques lors de la reprogrammation des cellules souches pluripotentes induites, beaucoup de ces modificateurs étant des dioxygénases 2-oxoglutarate dépendantes de l'ascorbate. (21)

La variation de la biodisponibilité de l'ascorbate peut influencer la déméthylation de l'ADN et d'histones, ce qui conduit à des présentations phénotypiques différentes. Ainsi, la carence en ascorbate peut être présentée systématiquement, spatialement et temporellement dans différents tissus aux différents stades de développement et de vieillissement. (59)

4. Agent réducteur direct

La vitamine C favorise l'absorption digestive du fer non héminique (21,60) et joue un rôle dans la mobilisation du fer d'un compartiment à l'autre (fer circulant lié à la sidérophiline et fer de réserve lié à la ferritine). (7)



Le mécanisme d'action de l'acide ascorbique est habituellement lié soit à sa capacité à former des complexes de fer solubles par chélation, soit à sa capacité à réduire les ions ferriques en ions ferreux. Les deux mécanismes réduisent la probabilité que les ions fer soient fortement liés à d'autres ligands dans le contenu intestinal, comme les ions hydroxydes, et que le fer soit empêché d'être absorbé. (60)

Le fer peut aussi être libéré de la ferritine par l'ascorbate. Le fer libéré permet aux cellules de synthétiser des cytochromes et des enzymes contenant du fer. (21)

5. Rôle antioxydant

a) Cellulaire

La vitamine C régule l'expression des gènes, la traduction de l'ARNm et prévient des dommages oxydatifs de l'ADN et des protéines intracellulaires.

La capacité de la vitamine C à protéger des dommages génétiques est examinée dans de nombreuses études chez l'homme. Ces études utilisent des méthodes d'épidémiologie moléculaire, dont l'analyse d'adduits d'ADN, la cassure des brins d'ADN (en utilisant le test Comet), les dommages oxydatifs mesurés en 8-oxo-7,8- dihydroxy-2'-désoxyguanosine (8-oxodG), l'analyse cytogénétique des aberrations chromosomiques et des micronoyaux, et l'induction de protéines de réparation de l'ADN. (61)

Cet effet protecteur de la vitamine C est souvent observé pour des concentrations plasmatiques >50 µmol/l.

La prévalence des adduits d'ADN est inversement corrélée aux niveaux de vitamine C dans les groupes exposés dans l'environnement à des concentrations élevées d'hydrocarbures aromatiques polycycliques cancérigènes (c-HAP). L'augmentation des taux de vitamine C diminue la rupture des brins d'ADN induite par la pollution atmosphérique.

La supplémentation en vitamine C abaisse les dommages oxydatifs (niveaux d'8-oxodG) dans les groupes ayant atteint des concentrations plasmatiques >50 µmol/l exposés aux matières particulaires de diamètre aérodynamique <2,5 µm et aux c-HAP. La modulation de la réparation de l'ADN par la supplémentation en vitamine C est observée tant chez les sujets mal nourris exposés à des concentrations élevées de c-HAP que chez les groupes dont le taux plasmatique de vitamine C est >50 µmol/l.

La supplémentation en vitamine C diminue la fréquence des aberrations chromosomiques chez les groupes exposés à des agents mutagènes dont l'apport alimentaire est insuffisant d'une part, et la sensibilité aux mutagènes évaluée à l'aide du dosage de la bléomycine, d'autre part.

Des niveaux élevés de vitamine C dans le plasma freinent la fréquence des translocations génomiques dans les groupes exposés aux rayonnements ionisants ou aux c-HAP dans l'air pollué.

La fréquence des micronoyaux est également améliorée par la supplémentation en vitamine C chez les fumeurs exposés à l'irradiation gamma, et des niveaux plus élevés de vitamine C dans le plasma contrecarrent les dommages induits par la pollution atmosphérique.

Il est possible que l'impact de la vitamine C sur les dommages à l'ADN dépende à la fois des valeurs de base de la vitamine C chez l'individu ainsi que du niveau d'exposition aux xénobiotiques et/ou au stress oxydatif. (61)

b) *Plasmatique*

1) Augmentation de la vasodilatation due à l'endothélium

La vitamine C agit sur la biodisponibilité du NO. Elle prolonge l'expression de la synthétase d'oxyde nitrique endothéliale (NOSe) en empêchant la production de superoxyde (O₂⁻) qui l'inhibe. Elle catalyse son action. Le mécanisme de l'interaction de la vitamine C avec le complexe enzymatique ou cofacteur, non entièrement connu, dépend probablement de mécanismes multiples.(30)

2) Réduction des oxydants produits par les neutrophiles

L'acide ascorbique a longtemps été reconnu comme un acteur clé dans la capacité des neutrophiles à tuer les bactéries. Lorsqu'ils sont exposés à des bactéries pathogènes, les neutrophiles sont activés et produisent alors des oxydants qui tuent le pathogène. Ces oxydants peuvent causer des dommages collatéraux aux neutrophiles eux-mêmes et à d'autres tissus.

In vitro, les concentrations de vitamine C à l'intérieur des neutrophiles augmentent à partir de concentrations de départ d'environ 1 mM pour arriver à des valeurs allant jusqu'à 10 à 12 mM. (11). Ainsi, en présence de bactéries pathogènes Gram-positives et Gram-négatives et du pathogène fongique *Candida albicans*, les niveaux d'ascorbate dans les neutrophiles peuvent alors augmenter jusqu'à 30 fois en raison de l'absorption d'acide déhydroascorbique.

Le recyclage se produit à des concentrations physiologiques en 20 minutes.

Ce recyclage de l'ascorbate n'a pas été observé chez les bactéries ni chez *C. albicans*. Ainsi, l'ascorbate ne pénètre pas dans les microorganismes, et l'entrée de DHA est inférieure à ce que pourrait être la diffusion. De ce fait, il peut représenter un mécanisme de défense eucaryote contre les oxydants avec des implications cliniques possibles. (62)

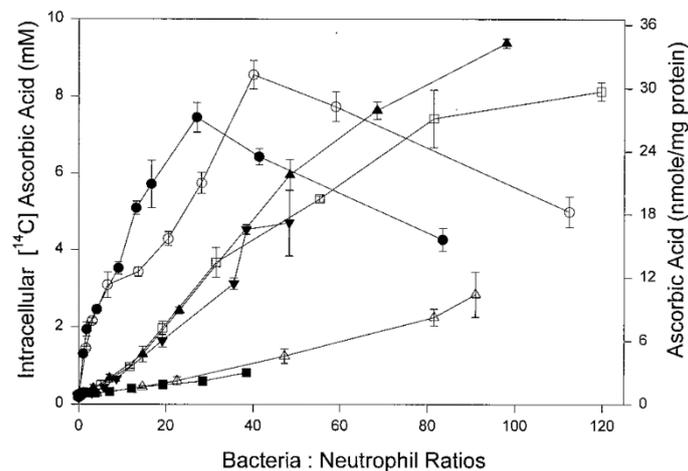


Figure 15 : Concentrations en acide ascorbique des neutrophiles dans un milieu bactérien

3) Réduction de l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL)

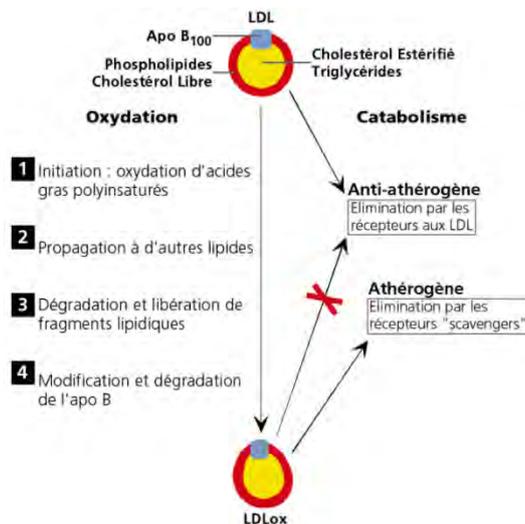


Figure 16 : Cascade des conséquences de l'oxydation du LDL

L'absorption de LDL dans les tissus périphériques est limitée par les récepteurs de LDL, mais pas lorsqu'il est modifié par oxydation. Le LDL oxydé peut alors être absorbé d'une manière incontrôlée par des macrophages résidant dans la paroi vasculaire via des récepteurs-captureurs. Ceci conduit à l'accumulation de LDL et de cholestérol oxydé dans ces macrophages vasculaires et à leur transformation en cellules spumeuses. Ainsi, les LDL oxydés sont plus athérogènes que les LDL non endommagés.

De plus, le LDL oxydé induit la production de cytokines dans les monocytes, facilitant leur transformation en macrophages, et induit l'expression de molécules d'adhésion cellulaire, dans des cellules endothéliales vasculaires, conduisant au recrutement de monocytes-macrophages sur la paroi vasculaire.

Dans l'ensemble, l'oxydation lipidique et notamment celle du LDL joue un rôle clé dans les premiers stades de la dysfonction vasculaire et de l'athérosclérose, connue sous le nom d'« hypothèse de modification oxydante de l'athérosclérose ». (30) La vitamine C réduit cette oxydation.

4) Protection contre les produits de la peroxydation lipidique induite par les radicaux peroxydes aqueux

Les lipides sont souvent les cibles principales des dérivés oxygénés. La vitamine C protège contre la peroxydation lipidique en agissant comme un piège de ces radicaux oxygénés et en réduisant des radicaux hydro-peroxyl-lipidiques via le cycle redox de la vitamine E dans les membranes cellulaires. (30)

Cette action est importante car on sait que la peroxydation lipidique contribue au développement et à la progression des maladies chroniques avec une composante inflammatoire. (30)

Plus généralement la vitamine C offre un rôle de protection contre les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO).

Ainsi, l'ascorbate donne facilement un électron à des radicaux oxydants potentiellement nocifs tels que le radical hydroxyle (HO•), le radical alkoxy-radical (RO•), le radical peroxy (LOO•), le radical thiol (GS•) et les radicaux tocopheroxyl (vitamine E).

c) *Gastrique*

La vitamine C prévient la formation de composés nitrosés et protège l'estomac.

La carence en acide ascorbique a été associée à toutes les formes de gastrite (auto-immune, chimique et infectieuse) dues à divers degrés à :

- l'insuffisance d'apport, surtout constatée chez les patients avec une atrophie chronique
- la surcroissance bactérienne due à l'achlorhydrie
- l'effet destructeur du pH alcalin sur la stabilité de l'acide ascorbique : in vitro on constate à pH 7,95 des niveaux plus élevés de production de nitrites et la destruction de 65% de l'acide ascorbique (contre seulement 14% à pH 1,45)
- l'augmentation des exigences métaboliques
- sa destruction dans le tractus gastro-intestinal.

Helicobacter pylori (H. pylori) pourrait lui-même oxyder et inactiver l'acide ascorbique gastrique. A l'inverse un taux d'ascorbique faible peut également être un facteur de risque pour l'acquisition de H. pylori.

La formation dans l'estomac de carcinogènes nitroso-composés (CNO) semble impliquée dans l'initiation des cancers gastriques. Les CNO sont générés dans une réaction de nitrosation entre le nitrite gastrique et les composés organiques azotés, dérivés du régime alimentaire. L'acide ascorbique balaie les nitrites dans l'estomac en les convertissant en oxydes nitriques.

La vitamine C diminue les dommages oxydatifs de la muqueuse gastrique en éliminant les radicaux libres et les CNO et en atténuant la cascade inflammatoire induite par H. pylori ; elle offre donc un rôle protecteur contre l'atrophie du corps gastrique, la gastrite et le cancer gastrique.

Le polymorphisme génétique du SVCT2 est associé à la protection contre le cancer gastrique. (63)

Les anomalies gastriques liées au déficit en vitamine C sont inversées par l'éradication de H. pylori et aggravées par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

La supplémentation en acide ascorbique semble être associée à une diminution de l'incidence des saignements à partir de l'ulcère peptique et à une réduction des lésions de la muqueuse gastrique associées aux AINS. Des doses pharmacologiques d'acide ascorbique peuvent également améliorer l'efficacité de l'éradication de H. pylori. (64)

6. Effet pro-oxydant

a) Lésions de l'ADN

Comme nous l'avons vu, les niveaux de 8-oxoguanine et de 8-oxoadénine sont des marqueurs pour les lésions de l'ADN médiées par les radicaux oxygénés.

La supplémentation de 500 mg de vitamine C chez des volontaires sains en plus de l'alimentation entraîne une augmentation significative des taux de 8-oxo-adenine dans des ADN isolés de lymphocytes.

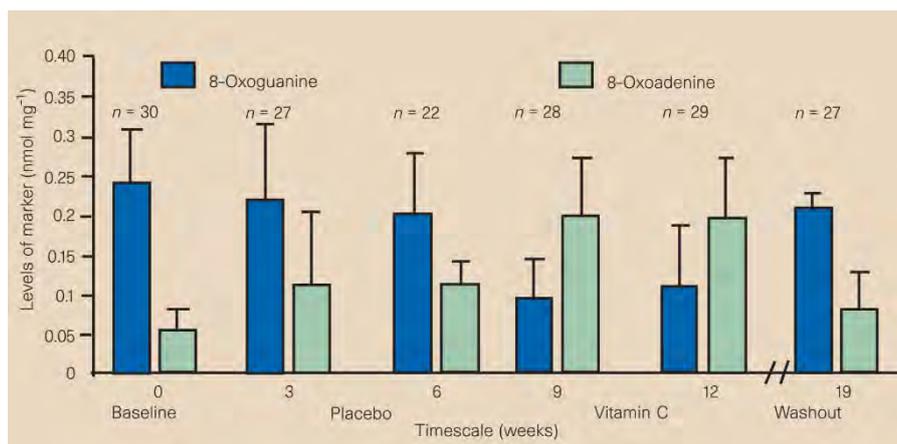


Figure 17 : Niveaux des marqueurs 8-oxoguanine et 8-oxoadénine dans un milieu avec placebo, vitamine C et après lavage du milieu

Il existe un équilibre fin qui peut être perturbé en faveur des oxydants (stress oxydatif), donnant lieu à une accumulation de lésions biomoléculaires ; celles-ci peuvent à leur tour jouer un rôle dans les maladies majeures telles que le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et l'athérosclérose.

L'augmentation d'une lésion potentiellement mutagène à la suite d'une supplémentation en vitamine C devrait donc être un sujet de préoccupation, bien qu'à des doses inférieures à 500 mg par jour, l'effet antioxydant puisse prédominer.(65)

Ainsi, les niveaux d'apports de vitamine C, pour lesquels des effets pro-oxydants sont observés, ne peuvent pas être atteints par une alimentation courante diversifiée mais peuvent être observés avec la consommation de compléments alimentaires et/ou d'aliments enrichis. (15)

b) Décomposition de l'hydroperoxydase lipidique

La vitamine C induit la décomposition de l'hydroperoxydase lipidique en réactifs électrophiles à l'ADN (le 4-oxo-2-nonal ; 4,5-époxy-2-décenal et 4-hydroxy-2-nonal).

Le composé 4,5-époxy-2-décenal est un précurseur de l'éthéno-2'-désoxyadénosine, une lésion hautement mutagène trouvée dans l'ADN humain.

La formation de génotoxines par la vitamine C à partir d'hydroperoxydes lipidiques pourrait aider à expliquer son manque d'efficacité en tant qu'agent de chimioprévention du cancer.(66)

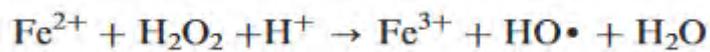
c) Formation d'ions hydroxydes, de radicaux ascorbiques, de peroxyde d'hydrogène (H2O2)

La vitamine C montre des effets pro-oxydants lorsqu'elle est en contact avec des ions métalliques de transition.

1) Formation d'ions hydroxydes

Lorsque la concentration en vitamine C est relativement élevée par rapport à celle d'un métal catalytique comme le fer ou le cuivre, la vitamine C agit comme un antioxydant.

Quand sa concentration diminue, ou que celle du métal catalytique augmente, la vitamine C agit comme oxydant en favorisant la réaction de Fenton.(67) C'est une réaction d'oxydation avancée qui aboutit à la formation du radical hydroxyle ·OH :

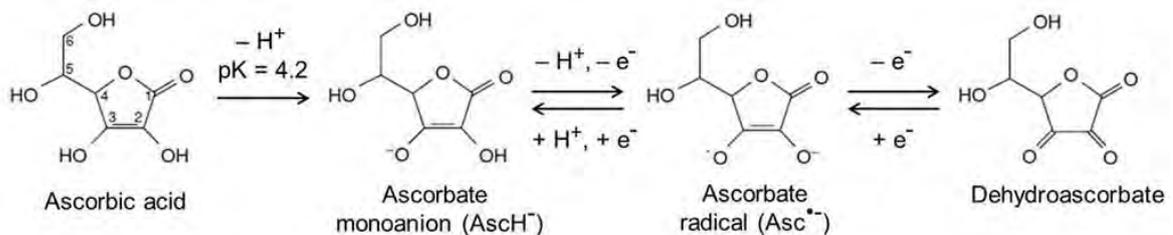


La libération incontrôlée de fer à partir de ferritine peut aussi former l'ion hydroxyde (HO ·), celui-ci peut endommager les composants cellulaires critiques.

Dans des situations pathologiques, comme la thalassémie ou l'hémochromatose, où le fer non lié à la transferrine est présent, la supplémentation d'ascorbate sans administration d'un agent compensateur peut entraîner des effets délétères.(21)

2) Formation de radicaux ascorbiques et de peroxyde d'hydrogène

L'injection d'ascorbate intraveineux avant une chirurgie vasculaire engendre des concentrations accrues de peroxydes d'hydrogène, de radicaux ascorbiques et lipidiques. Ceci suggère, qu'avec le fer catalytique libéré dans la circulation pendant la phase ischémique de la chirurgie, l'ascorbate puisse favoriser l'oxydation.



Dans certaines circonstances, l'ascorbate peut être responsable de dommages tissulaires. Cette chimie se produit in vivo lorsque des concentrations pharmacologiques milli molaires d'ascorbate sont atteintes dans le plasma et dans les liquides extracellulaires. Elles peuvent également se produire avec des concentrations physiologiques d'ascorbate dans les milieux de culture cellulaire lorsque des métaux sont présents. (11)

Ces données démontrent que l'administration de vitamine C par voie orale et par voie intraveineuse peut avoir des effets délétères et que les posologies doivent être bien étudiées.

D. Manifestations cliniques d'un déficit en vitamine C et explications physiopathologiques

Le scorbut se manifeste lors de carences graves ou prolongées par des symptômes aussi variés que peu spécifiques. L'hypovitaminose C est très fréquente, mais rarement symptomatique.

Il n'y a, en effet, pas de concentration plasmatique de vitamine C précise pour laquelle le scorbut se développe.

Les études, initiales utilisant la vitamine C radio-marquée, prédisent que les réserves corporelles chez les humains sains sont d'environ 1500 mg. On pense que le scorbut survient quand celles-ci tombent au-dessous de 300 mg, soit pour des concentrations plasmatiques de vitamine C $<10 \mu\text{M}$.

Cependant les signes physiques peuvent n'apparaître qu'à des valeurs beaucoup plus faibles, parfois aussi basses que 3-5 μM . (11)

Le scorbut reste donc un diagnostic clinique, si besoin confirmé par une faible concentration plasmatique de vitamine C, mais gardons à l'esprit qu'il n'y a pas de concentration plasmatique diagnostique précise.

1. Troubles dermatologiques

a) *Symptômes classiques*

Ce sont les symptômes les plus connus de la maladie scorbutique ; ils s'inscrivent dans le cadre du syndrome hémorragique.

Il s'agit classiquement des hémorragies pétéchiales cutanées, péri-unguéales ou dans les tissus sous-cutanés.



Les pétéchies sont de nature périfolliculaire et prédominent sur les extrémités, habituellement sur la face antérieure des avant-bras et sur la face postérieure des cuisses. (68)



Les pétéchies peuvent devenir confluentes en grandes ecchymoses. Un purpura palpable peut même se produire sur les membres inférieurs en raison de la fragilité des vaisseaux sanguins. Les ecchymoses apparaissent aux points de pression ou de traumatismes (même minimes) chez 80% des patients. (69)

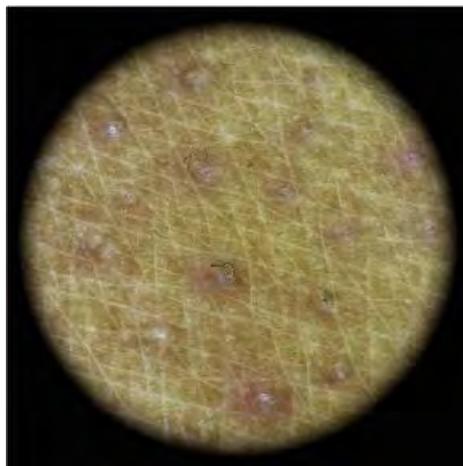


Des nodules profonds, tendres, mal définis (allant de la couleur chair à violet) peuvent accompagner les patchs ecchymotiques avec des papules rouges non squameuses (70) ou parfois une ichtyose pigmentée ou une koïlonychie.



Hyperkératose périfolliculaire et poils enroulés (en tire-bouchon)

Les poils en tire-bouchon entourés d'une zone blanchâtre avec un halo périphérique violacé sont un indice dermoscopique précieux pour le diagnostic du scorbut.



Les poils en tire-bouchon démontrent que l'acide ascorbique est essentiel pour la croissance normale d'une tige de cheveu. La zone blanchâtre correspond à la fibrose périfolliculaire et le halo violacé à l'extravasation des globules rouges dans le tissu sous cutané périphérique.(71)



On décrit parfois un halo perifolliculaire orange pâle en plus du halo violacé périphérique qui est probablement lié à la présence de quelques érythrocytes extravasés au sein même de la fibrose perifolliculaire. (72)



L'alopecie peut se produire en raison d'un collagène défectueux. De même, les plaies guérissent mal et parfois les vieilles cicatrices se dégradent. (70)

(1) Eléments physiopathologiques

La carence en vitamine C est responsable de saignements diffus dont les mécanismes sont multiples.

Un défaut de vitamine C entraîne une instabilité dans la structure en triple hélice du collagène. La carence en vitamine C diminue également la vitesse de synthèse des peptides de procollagène (indépendamment de l'hydroxylation de la proline et de la lysine) avec une moindre expression du collagène de type IV et de l'ARN messager de l'élastine.

Dans les vaisseaux sanguins, le derme et l'adventice contiennent principalement du collagène de type I, les tuniques contiennent du collagène de type III et la membrane basale contient du collagène de type IV.

Le collagène défectueux présente une diminution de résistance à la traction et il est plus sensible à la dégradation enzymatique. (73) En altérant ses fonctions de soutien dans le tissu conjonctif et dans les parois des vaisseaux, la carence en vitamine C aboutit à un défaut d'intégrité vasculaire et à un dysfonctionnement de la paroi des petits vaisseaux conduisant à une fuite d'hématies et des pertes de sang. (74)

De plus, la vitamine C diminue l'effet de l'histamine par sa conversion en acide aspartique. Or des taux importants d'histamine plasmatique provoquent la séparation des cellules endothéliales vasculaires. La perte de cette action sur l'histamine peut également contribuer à la tendance au saignement dans le scorbut. (75)

A l'inverse, il n'y a pas de défaut dans les mécanismes de la coagulation sanguine chez les patients présentant une carence en vitamine C ou une déplétion. (76) La production ou la fonction des facteurs de coagulation et le nombre de plaquettes sont normaux. (75)

Dans les 24 heures suivant une supplémentation suffisante en vitamine C, une réticulation efficace du collagène se produit et la stabilité capillaire se rétablit, conduisant à la cessation des saignements. (76)

Un déficit en vitamine C altère également la croissance des cheveux et des poils par différentes voies intriquées et notamment par l'acide ascorbique 2-phosphate.

L'acide ascorbique 2-phosphate (Asc 2-P), dérivé de l'acide ascorbique, favorise l'élongation des poils dans les follicules de cheveux humains en culture et stimule la croissance des cellules papillaires cutanées humaines. Il participe également à la prolifération des kératinocytes folliculaires via le facteur de croissance IGF-1. (77)

Asc 2-P augmente aussi l'expression de l'ARNm de facteurs de croissance tels HGF, IGF, VEGF, bFGF et KGF, ce qui contribue à la promotion de la croissance des cheveux. (78)

Il induit aussi l'expression du protéoglycane d'agrégation versican impliquée dans l'assemblage de la matrice extracellulaire et dans l'adhésion cellulaire. Ce protéoglycane joue un rôle important dans le maintien de la croissance des cheveux normaux.

Enfin, Asc 2-P provoque une accumulation de β -caténine nucléaire dans les cellules de la papille dermique. Cette protéine a un rôle important dans l'adhésion cellulaire en particulier au niveau neuronal, la régulation de l'angiogenèse au niveau du système nerveux central et la formation de la barrière hémato-encéphalique. Elle intervient dans le remodelage des synapses et ainsi sur la mémoire. (79)

La vitamine C participe donc, par de nombreuses actions, au bon fonctionnement des tissus conjonctifs et vasculaires. Il existe probablement encore d'autres mécanismes non identifiés à l'heure actuelle ; l'avenir des traitements de l'alopecie et du purpura vasculaire pourrait s'en trouver modifié.

2. Troubles neuropsychiques

Pendant des siècles, les symptômes neuropsychiatriques furent les sentinelles de la reconnaissance de la maladie scorbutique.

a) *Symptômes*

Dès 1747, au début de ses recherches, James Lind constatait « de l'apathie, de l'irritabilité, des retards psychomoteurs, ainsi que des changements d'humeur et de comportement » chez les patients atteints de scorbut. Ses conclusions rapportaient que le « sentiment de faiblesse », « un manque d'effort » et un état « nerveux » annonçaient l'apparition du scorbut bien avant les symptômes hémorragiques.

Les études sur les animaux ont ensuite ajouté des détails intéressants sur le lien entre la vitamine C du système nerveux central (SNC) et la fonction normale des noyaux gris centraux (NGC).

Chez les rongeurs, la carence en vitamine C du système nerveux central perturbe clairement l'activité des NGC. Chez les rats adultes sévèrement épuisés en vitamine C striatale, l'activité psychomotrice ralentit rapidement. De même, la recherche de nouveautés et les interactions sociales sont réduites. (80) Ceci est également retrouvé dans un modèle de souris.(81)

Chez des chiots n'étant pas en mesure de synthétiser la vitamine C, l'éviction alimentaire produit des déficits dans le SNC et au niveau de la fonction motrice striatale. (82)

Les études faites par la suite chez l'être humain confirment et complètent les premières observations. On y retrouve également des perturbations des noyaux gris centraux (NGC) en situation de carence en vitamine C, se manifestant principalement par un syndrome extrapyramidal (ou parkinsonien).

En effet, une alimentation riche en fer non hémique est associée à un risque accru de développement de la maladie de Parkinson, et ce risque augmente encore si le régime alimentaire est pauvre en vitamine C.(83)

De plus, dans le parkinsonisme vasculaire, les niveaux sériques de vitamine C et de vitamine E des patients malades ont tendance à être plus faibles que ceux des sujets témoins.(84)

Le taux sérique de vitamine C ne diffère pas entre les patients atteints de la maladie de Parkinson et les jeunes témoins en bonne santé. Cependant, les concentrations de vitamine C des leucocytes sont nettement inférieures chez les patients. (85) Il semble donc que l'apport alimentaire en vitamine C ou son taux dans le sérum, si on les considère seuls et en dehors des niveaux tissulaires cibles de vitamine C, ne correspondent pas toujours bien au risque de développement de la maladie de Parkinson.(85)

Lors d'une carence, les dyskinésies se résolvent rapidement lorsque la vitamine C est réadministrée par voie intraveineuse mais récidivent progressivement quand la supplémentation est interrompue.(86) On retrouve également un bénéfice à la supplémentation IV sur les dyskinésies orales d'un patient atteint d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke et de scorbut.(87)

En 1971, les changements de personnalité et la performance psychomotrice selon l'inventaire multiphasique de personnalité du Minnesota (MMPI-2) ont été étudiés chez 5 sujets. Ces échelles mesurent l'hypochondrie, l'hystérie, la dépression et l'introversion sociale.

Les symptômes ont augmenté de façon marquée après le 23^{ème} jour d'épuisement en vitamine C chez 4 sujets jusqu'à ce qu'elle soit restaurée. Chacune de ces personnes est devenue « un individu déprimé et retiré qui se préoccupe de son état physique » bien avant l'apparition des signes hémorragiques et avant toute diminution de la performance psychomotrice. (88)

Plus tard, l'hypochondrie, la labilité émotionnelle, et l'hystérie ont également été décrites (89) ainsi que la confusion ou le délire (90).

Aujourd'hui l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît une forme précoce ou « latente » de scorbut, caractérisée en partie par « lassitude, faiblesse et irritabilité ».

b) Eléments physiopathologiques

La vitamine C participe à la formation de nombreuses hormones dont la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline et les endorphines qui jouent un rôle important dans le psychisme.

En plus de cette action directe, la vitamine C participe par de nombreuses actions au bon fonctionnement cérébral.

Elle joue par exemple un rôle dans la formation de la gaine de myéline. (91)

L'association entre le scorbut et le syndrome extrapyramidal (EPS) a été particulièrement explorée. Tout d'abord, il convient de préciser que de nombreuses causes peuvent interférer sur le système striatal et s'intriquer.

La vitamine E et le cuivre ont des associations bien décrites avec le syndrome extrapyramidal, par carence ou excès comme dans la maladie de Wilson. La carence en zinc peut aussi, du moins en théorie, provoquer l'EPS. De plus, les taux sériques élevés d'homocystéine et d'acide méthylmalonique sont liés à des troubles neurodégénératifs tels que la maladie de Parkinson, la paralysie supra nucléaire progressive et la dermato sclérose amyotrophique.

La vitamine C, quant à elle, joue un rôle dans l'inhibition des récepteurs GABA et l'activation des récepteurs au glutamate. De façon schématique, la carence en vitamine C entrave la capacité du cerveau à activer efficacement les NGC. (67)

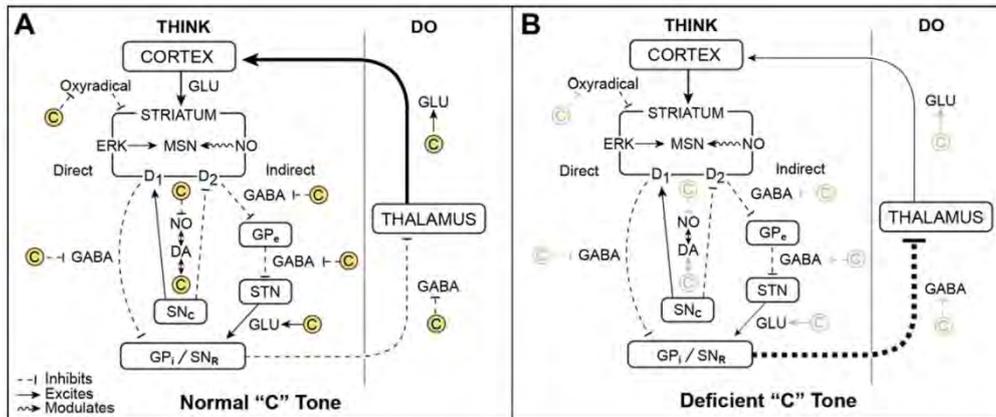


Figure 18 : Rôle de la vitamine C dans la modulation des fonctions striatales

Il en résulte une difficulté à traduire les pensées en activités volontaires. Le patient présente de l'apathie, de l'irritabilité, de l'anxiété et, parfois, des troubles francs de la fonction motrice extra-pyramidale.

Outre les effets directs sur la neurotransmission, la carence en vitamine C peut nuire à l'activité du SNC d'autres manières :

1- Par réduction de la synthèse de la carnitine

La vitamine C est nécessaire pour la synthèse de la carnitine. L'insuffisance en carnitine peut provoquer certains des premiers symptômes du scorbut bien avant l'apparition de défauts dans la synthèse du collagène.

La carnitine participe, par de nombreux aspects, à l'activité cérébrale normale, allant du transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale interne pour une utilisation dans la production d'énergie, à la transmission neuronale.

Les effets sont encore mal connus chez l'homme mais prouvés chez l'animal.

Un effet antidépresseur de la L-acétylcarnitine est décrit chez le rat. Cet effet est rapide, durable et médié au niveau de l'ADN. Grâce à l'acétylation d'un sous-type d'histone 3, la L-acétylcarnitine stimule la synthèse des récepteurs métabotropiques de glutamate de type 2. (92)

La L-acétylcarnitine stimule la libération de dopamine à partir de la substance noire chez le rat. (93) Elle contribue également via les groupes acétyles à la synthèse du glutamate et de l'acide gamma-aminobutyrique chez le rongeur. (94)

Elle stimule, en outre chez ce dernier l'absorption neuronale de choline ainsi que la synthèse et la libération d'acétylcholine. (95)

La carence en vitamine C peut aussi réduire la capacité du rein à réabsorber la carnitine. Chez le cobaye scorbutique, l'excrétion rénale de carnitine augmente jusqu'à 4 fois. (96)

2- Par la perte de l'activité antioxydante normale de la vitamine C

Dans les tissus hautement actifs, comme le cerveau, la mitochondrie est un chaudron de réactions de Fenton. Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est continuellement formé par l'activité aérobie des mitochondries. H_2O_2 réagit avec les métaux catalytiques tels que Fe et Cu en formant le radical hydroxyle (HO), qui est remarquablement toxique.

La vitamine C peut régénérer Fe^{2+} , ce qui le rend à nouveau disponible pour faire plus de radical hydroxyle.

Le radical hydroxyle présente une aptitude à forcer la libération de Fe^{2+} de sites fonctionnellement actifs et protégés. Cela augmente encore la concentration de Fe^{2+} libre, qui entraîne la réaction de Fenton, et produit donc plus de HO.

En raison de l'avidité profonde des métaux catalytiques pour la vitamine C, elle est préférentiellement consommée par cette réaction et se retrouve indisponible pour réduire la toxicité de ses produits radicaux.

Ce danger semble pertinent dans le développement de l'EPS dans le scorbut, le cerveau étant particulièrement sensible au stress oxydatif.

Certes, le cerveau ne représente que 2% du poids corporel, mais il consomme 20% de l'apport en oxygène du corps. Cette toxicité médiée par les métaux comme le cuivre ou le fer et la vitamine C semble jouer un rôle dans la genèse de la maladie de Parkinson et la maladie de Wilson.

La teneur en fer importante de la substance noire peut également expliquer sa grande sensibilité à l'hypovitaminose C. Les cellules non reproductrices neuronales ont tendance à accumuler des toxines comme le fer : les patients plus âgés sont susceptibles d'être plus sensibles à toute cause de syndrome parkinsonien que les patients plus jeunes.

3- Par les limites de l'aptitude du cerveau à préserver les concentrations de vitamine C

Le transporteur SVCT1 est localisé dans les membranes apicales des cellules épithéliales de l'intestin, et dans les cellules tubulaires rénales, où il recapture la vitamine C. SVCT2 est responsable de la concentration de la vitamine C dans les neurones cérébraux.

Le cerveau et la médullosurrénale ont les plus hautes concentrations de vitamine C dans le corps. Cependant, une fois que le cerveau est épuisé en vitamine C, il ne peut concurrencer efficacement les autres organes pour cette vitamine.

Cela serait dû aux raisons suivantes :

- 1) la capacité limitée du SVCT2 à déplacer la vitamine C dans ses tissus cibles en comparaison avec celle du SVCT1 et des transporteurs de glucose,
- 2) la concentration normalement élevée et la demande de vitamine C dans le cerveau, le plaçant à risque élevé de développer des états de carence,
- 3) la capacité des autres tissus à détourner la vitamine C vers eux-mêmes lors des états de grave besoin, comme les leucocytes peuvent le faire pour combattre l'infection.

Le scorbut neuropsychiatrique peut se percevoir comme une condition dans laquelle le cerveau est confronté à l'épuisement d'un substrat vital, comme il peut l'être également avec le glucose. Dans

ces cas, la présence d'un déficit est signalée très tôt par le cerveau, comme l'anxiété et l'irritabilité dans l'hypoglycémie.

Les patients les plus à risque de scorbut neuro-psychiatrique sont les personnes âgées, avec des problèmes médicaux qui consomment habituellement de la vitamine C, tels la guérison des plaies et le tabagisme. (67)

Dans leur revue de littérature de 2015, Brown et al. conseillent la supplémentation intraveineuse d'emblée lors d'un scorbut neuropsychiatrique, en raison de la faible biodisponibilité de cette vitamine per os malgré des besoins accrus initiaux, et de la survenue d'un cas de scorbut hémorragique aigu induit lors d'une supplémentation orale, et résolutif seulement lors du passage à la supplémentation par voie intraveineuse. (67)

Brown et al. précisent que les symptômes précoces du scorbut, définis comme « fatigue, malaise, dépression et irritabilité » ne sont pas spécifiques à la maladie et constatent que les cliniciens font le diagnostic tardivement (lorsqu'ils constatent des lésions hémorragiques qui ne sont d'ailleurs pas systématiques chez tous les patients en hypovitaminose).

Le résultat du dosage est connu sous plusieurs jours et ne doit pas retarder la prise en charge.

De plus, bien qu'une faible concentration suggère fortement une insuffisance, un niveau normal n'assure pas toujours un taux suffisant dans tous les tissus et notamment dans le cerveau, grand consommateur.

La cellule, dans son ensemble, peut contenir des quantités significatives de la vitamine, mais ne pas avoir les concentrations requises sur les sites enzymatiques spécifiques.

Pour pallier à cela, ils proposent un tableau qui ne bénéficie actuellement d'aucune reconnaissance internationale mais qui présente l'intérêt d'offrir un premier support sur lequel s'appuyer.

Tableau 4 : Proposition de critères définissant le scorbut neuropsychiatrique

- | |
|--|
| <p>For a diagnosis of neuropsychiatric scurvy, the patient must satisfy each of the following 3 criteria:</p> <ol style="list-style-type: none">1. The patient has (a), (b), or (c):<ol style="list-style-type: none">(a) psychomotor retardation <i>plus</i> evidence of an affective disturbance (<i>either</i> apathy, anxiety, <i>or</i> irritability)(b) extrapyramidal findings(c) some other disturbance referable to dysfunction of the basal motor nuclei, such as catalepsy2. The patient has some systemic evidence of hypovitaminosis C, as manifested by either (a) or (b):<ol style="list-style-type: none">(a) some disturbance of collagen metabolism, such as classic hemorrhagic findings <i>or</i> corkscrew hairs <i>or</i> ectopia lentis(b) biochemical evidence of deficiency, such as a low serum vitamin C level3. The aforementioned findings respond to replacement of vitamin C |
|--|

Ils ont également recensé les principaux facteurs de risque constatés lors des études afin d'aider les praticiens à être vigilants et à dépister les personnes à risque de scorbut neuropsychiatrique :

Tableau 5 : Facteurs de risque de carence en vitamine C chez les patients

Factors that decrease availability or uptake	Factors that cause tissue resistance or increase demand	Factors that accelerate elimination
<i>Anorexia or starvation</i>	<i>Hypo-osmolar state</i>	<i>Diuretics</i> may potently enhance renal elimination of water-soluble vitamins <i>Alcohol</i> speeds elimination of vitamin C
<i>Gut disease: including Crohn disease and celiac disease</i>	<i>Hyponatremia</i>	
<i>Severe psychiatric illness affecting food intake</i>	<i>Acidosis</i>	<i>Smoking</i> more than doubles the normal rate of vitamin C consumption
<i>Hypotestosteronemia</i>	<i>Insulin resistance or deficiency</i>	<i>Oral contraceptives</i> reduce serum vitamin C and zinc levels
A cause of anorexia	<i>Stress or catabolic states</i> For example, wound healing, burns, pregnancy, surgery, and infection	<i>Renal insufficiency</i> markedly reduces the ability to recapture water-soluble vitamins
<i>Alcoholism or substance abuse</i>		<i>Hemodialysis</i> removes water-soluble vitamins
<i>Food allergies</i> <i>Processed foods</i>	<i>Oxidizing medications</i> For example, fluphenazine and haloperidol	
	<i>Hypotestosteronemia</i> Promotes catabolism and insulin resistance	
	<i>Genetic variation in vitamin use</i> <i>Other cofactor deficiencies</i> Zinc	

Pour conclure, le scorbut neuropsychiatrique semble répondre pleinement à la reconstitution vitaminique et aussi bien que toute autre forme de scorbut.

3. Troubles de la sphère digestive

a) *Les lésions buccales*

Les manifestations orales sont fréquentes et comprennent une gingivite hyperplasique et chronique avec des gencives hypertrophiées et friables, des hémorragies gingivales et des hémorragies pétéchiales sublinguales.

Par la suite peuvent apparaître une parodontite chronique rapidement progressive et des hémorragies muqueuses généralisées. Les papilles inter-dentaires sont parfois nécrotiques.(97)



Les lésions sont plus marquées chez les sujets atteints de gingivite, au contraire l'absence d'atteinte gingivale est habituelle chez les malades édentés.(98)

La résorption osseuse alvéolaire, à un stade plus avancé, peut entraîner la perte dentaire. (70)

Certains sujets présentent un syndrome de Sjögren, avec xérostomie et hypertrophie des glandes salivaires, parotides et sous-maxillaires. (99)

b) *Éléments physiopathologiques*

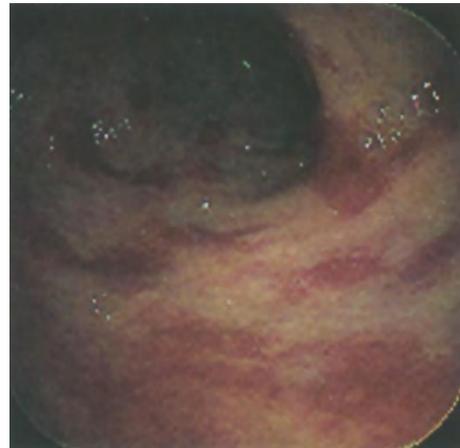
L'ascorbate, présent dans les cellules acinaires salivaires à des concentrations relativement élevées, semble étroitement impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires comprenant le métabolisme des pyrimidines, du calcium intracellulaire, des catécholamines et d'autres neurotransmetteurs qui régulent l'exocytose des glandes salivaires. Une enzyme dépendante de l'ascorbate, semblable à la monooxygénase de la peptidylglycine hypophysaire, est également présente dans les glandes salivaires.(100)

La vitamine C pourrait favoriser la production de salive en augmentant la production de prostaglandines. (101)

Une association existe entre un rare polymorphisme de nucléotides du transporteur SVCT1 et la parodontite agressive et chronique. (102) Ceci suggère que tous les patients ne sont pas égaux devant les symptômes buccaux du scorbut.

c) *Les lésions digestives*

Elles sont principalement marquées par les érosions bulbaires, notamment visibles en fibroscopie et peuvent entraîner des hémorragies digestives.



Des douleurs hépatiques et des pancréatites aiguës sont également décrites. (76,97)

Il peut exister un syndrome occlusif avec ou sans saignement gastro-intestinal mais cela est plus rare. (103)



Figure 19 : Scanner abdominal injecté d'un patient scorbutique montrant une hémorragie intraluminaire de l'intestin grêle proximal avec iléus

4. Autres manifestations cliniques

Elles associent des signes généraux : l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement (7), la fièvre, des infections à répétition ou des infections sévères. (11)

Une sensibilité musculaire ou des myalgies se produisent en raison de la réduction de la production de carnitine et des hémorragies intramusculaires peuvent être à l'origine de syndrome des loges. (70)

Les manifestations articulaires sont fréquentes avec des arthralgies (le plus souvent des genoux, chevilles, épaules, poignets) et des hémarthroses responsables d'ostéolyse.

Des hémorragies gynécologiques ou cérébrales existent, ainsi que des hémorragies des gaines des nerfs, anciennement appelées « paralysie douloureuse du scorbut ».

Les manifestations ophtalmiques incluent une hémorragie conjonctivale ou intraoculaire avec une hémorragie en flammèche et des taches de coton au fond d'œil. (97)

Les saignements dans l'espace rétrobulbaire et dans les gaines de nerf optique auront des conséquences irréversibles. (70)

Une insuffisance cardiaque congestive avec élargissement de la silhouette cardiaque s'explique par l'anémie à haut rendement ou la présence de maladies cardio-vasculaires associées. (104) Un hémopéricarde entraînant une mort subite (70) ainsi que des symptômes atypiques comme la dyspnée sont également décrits. (105) Les modifications du segment ST et des ondes T précédant des morts subites ne sont pas rares. (7)

L'ostéoporose affectant l'os trabéculaire et l'os cortical semble fréquente chez les patients atteints de scorbut. Les radiographies montrent des changements non spécifiques tels que la déformation vertébrale biconcave avec la sclérose des bords. Des fractures vertébrales ostéoporotiques sont rapportées.

Un syndrome de SICA (syndrome d'insensibilité complète aux androgènes) carenciel est recensé. (89)

5. Signes biologiques

Les signes biologiques ne sont pas spécifiques : anémie, leucopénie, hypocholestérolémie, hypoalbuminémie. (69)

L'anémie, qui se développe chez 75% des patients, est hypo ou normochrome, normo ou macrocytaire, souvent d'origine multifactorielle. (70)

L'anémie hypochrome peut être attribuée à trois facteurs principaux: la perte de sang dans le tube digestif ou dans les tissus, une absorption altérée du fer ou son incorporation inefficace dans l'hémoglobine et l'hémolyse.(89)

Chez les patients avec une anémie mégaloblastique, on suspecte une déficience folique concomitante (car les folates ont la même origine alimentaire que la vitamine C) ou une possible interaction avec la vitamine B9 mais sans preuve formelle. (106)

Cette anémie a pour conséquence une pâleur cutanéomuqueuse chez ces patients.

Le taux de cholestérol plasmatique évolue parallèlement à l'ascorbémie. (107)

On peut constater un œdème lié à l'albumine basse et une transsudation spontanée.



L'œdème est le plus souvent visible sur les jambes car la pression hydrostatique y est plus importante, ou en raison d'une insuffisance cardiaque secondaire à une anémie. (97)

6. Particularités de l'enfant

La maladie de Barlow (scorbut de l'enfant) survient principalement entre 6 et 18 mois, souvent en cas d'alimentation artificielle exclusive non supplémentée. (70)

Les manifestations sont principalement ostéo-articulaires.

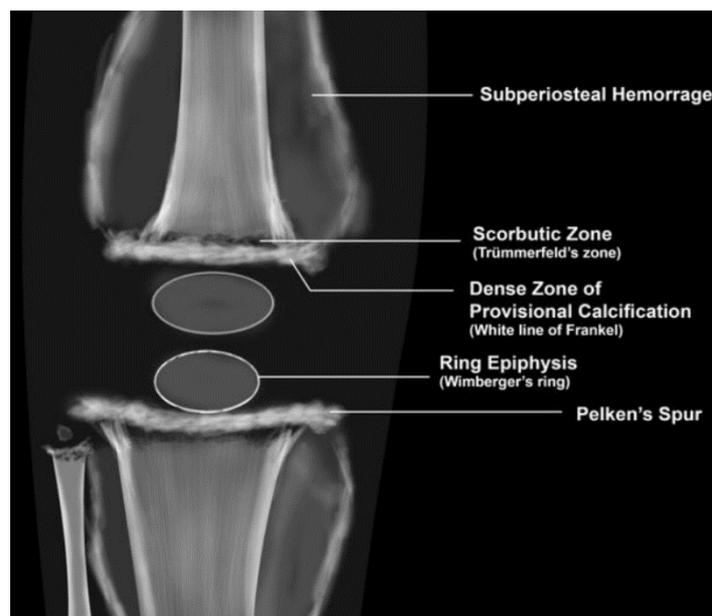
On retrouve des douleurs osseuses secondaires aux hémorragies sous-périostées. Ces hématomes sous-périostés sont palpables sous la forme de gonflements douloureux sur les extrémités distales des fémurs et des tibias.

L'hémorragie sous-périostée chez les nourrissons peut même provoquer le syndrome de Bradley, qui associe une douleur extrême et une posture immobilisée (hanches et genoux en demi-flexion).

Radiologiquement, ces changements sont observés aux extrémités distales des os longs.

Les radiographies montrent alors un élargissement de l'extrémité antérieure des côtes et des anomalies aux extrémités de la diaphyse et au niveau du cartilage de croissance (4).

La séparation entre épiphyse et métaphyse présente une zone de cartilage calcifié, dite « réseau scorbutique », qui est représenté dans les radiographies comme « la ligne blanche de Fraenkel ». L'épiphyse se développe en « petite chevalière ». (108)



À un stade plus avancé, une zone d'ostéopénie apparaît aux parties proximale et latérale de la ligne blanche résultant en défaut triangulaire appelé « signe de coin de Parc ». (109) Il est alors possible d'observer des fractures métaphysaires. (107)

Ces modifications peuvent amener à une perte de l'espace articulaire, une ostéonécrose, une ostéopénie et/ou une prolifération périostée. L'ostéoporose trabéculaire et corticale est fréquente. (107)

L'enfant peut présenter par ailleurs une alopecie régressive sous traitement et une hypotrophie avec perte d'appétit et irritabilité.



Chez ce patient, la biopsie du cuir chevelu a montré une infiltration lymphocytaire clairsemée sans aucune preuve d'alopecie cicatricielle. (109)

Un cas de perturbation de l'agrégation plaquettaire chez l'enfant, se normalisant après une supplémentation en vitamine C, est décrit dans la littérature.(110)

Le lait maternel contient assez de vitamine C pour répondre aux besoins du nourrisson jusqu'à 6 mois, si la mère n'a pas de carence pour cette vitamine. (107)

7. Conclusion

L'évolution, en l'absence de diagnostic et de traitement, peut être dramatique : aggravation du syndrome hémorragique, risque infectieux majoré lié au déficit de l'immunité cellulaire et à des troubles de la phagocytose, voire des convulsions, aboutissant toujours à la mort si aucune mesure n'est prise. (7)

Le traitement du scorbut ne doit pas tarder et consiste en l'apport de vitamine C. Selon les études, 300 mg à 1 g sont nécessaires par jour, par voie orale ou intraveineuse en fonction des besoins et du stade.

La supplémentation stoppe l'apparition de nouvelles pétéchies et apporte une amélioration subjective de la fatigue, de la douleur et de l'anorexie généralement en 24 h.

Le gonflement articulaire se résout en quelques jours, les ecchymoses se résorbent en 1 ou 2 semaines.

Au bout de 4 semaines, les poils en tire-bouchon retrouvent une croissance normale.

La récupération complète se produit après environ 3 mois. (69)

Comme nous venons de le voir, la reconnaissance du scorbut peut être difficile car les symptômes ne sont pas systématiques, beaucoup sont peu spécifiques et peuvent orienter vers d'autres affections.

V. Recommandations officielles et données épidémiologiques

A. Recommandations officielles

Plusieurs autorités nationales et internationales élaborent des recommandations concernant les apports nutritionnels, sur une base scientifique.

1. Les apports nutritionnels de référence

Les Apports nutritionnels de référence ANREF ou Dietary Reference Intakes (DRI) sont les valeurs qui font référence pour les apports en nutriments.

Les ANREF comprennent plusieurs types de valeurs de référence :

- Les *Apports Nutritionnels Conseillés* ANC ou *Recommended Dietary Allowances* RDA sont l'apport alimentaire quotidien d'un nutriment nécessaire pour répondre aux besoins de 97,5% d'un groupe d'individus en bonne santé.
- Les *besoins nutritionnels moyens* BNM ou *Estimated Average Requirement* EAR (=AR) répondent aux besoins de 50% des personnes d'un groupe d'âge.
- L'*Adequate Intakes* (AI) est utilisé lorsqu'aucune RDA ne peut être établie.
- L'*Apport Maximal Tolérable* AMT ou *Tolerable Upper Intake Levels* UL est la consommation quotidienne de nutriments considérée comme sans danger pour 97,5% d'individus en bonne santé.

Ainsi, les ANC ou RDA sont un repère pour la population générale.(111)

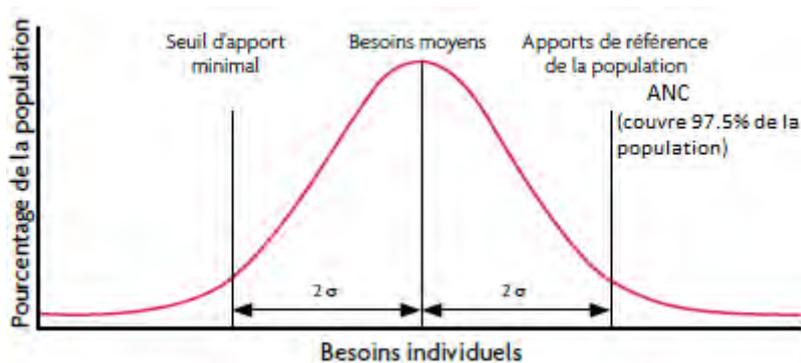


Figure 20 : Courbe expliquant la relation entre les BNM et ANC

Ils sont établis sur la base de la couverture du *besoin nutritionnel moyen*, auquel sont ajoutés 2 écarts types représentant chacun 15% de la moyenne, marge de sécurité statistique pour prendre en compte la variabilité interindividuelle. Ils correspondent donc à 130% du besoin nutritionnel moyen. (111)

Les ANC sont évolutifs et varient selon les pays (même voisins). Périodiquement remis à jour, ils peuvent connaître des ajustements importants. (112)

Il convient de ne pas les confondre avec les *Apports Journaliers Recommandés* (AJR) qui représentent l'apport d'éléments nutritionnels conseillé pour couvrir les besoins quotidiens moyens d'un adulte en bonne santé. Ces normes internationales, ne prenant en compte ni les caractéristiques des populations, ni les habitudes alimentaires, ne sont pas des recommandations nutritionnelles mais plutôt des repères nutritionnels.

Dans le monde francophone, les ANC publiés et révisés en France, depuis 1981 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses, ex-Afssa), ont une plus grande portée.

Une toute récente actualisation des recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS) vient de paraître en décembre 2016. (113)

En Europe, le groupe Allemagne, Autriche, Suisse (D-A-CH) publie des recommandations communes ainsi que l'AESA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments ou EFSA *European Food Safety Authority*) de façon plus générale.

Dans le monde anglophone, notamment aux Etats Unis, les RDA sont édités par le groupe *Food & Nutrition Board* de l'*Institute of Medicine* (IOM).

The Australian National Health and Medical Research Council - New Zealand Ministry of Health (NHMRC-MoH) est le principal organisme australien de financement de la recherche médicale.

D'autres organismes comme le Nordic Council of Ministers (NCM) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) émettent également des recommandations.

Tableau 6 : Bilan des références nutritionnelles en vitamine C (mg/j) pour l'adulte en 2017

	Afssa (2001)	D-A-CH (2015)	Efsa (2013)	IOM (2000)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS (2004)
Hommes							
âge	18-75	+ de 19	+ de 18	+ de 19	+ de 19	+ de 18	+ de 19
BNM	85	82	90	75	30	60	25-30
Référence populationnelle	110	100	110	90	45	75	45
Femmes							
âge	18-75	+ de 19	+ de 18	+ de 19	+ de 19	+ de 18	+ de 19
BNM	85	82	80	60	30	50	25-30
Référence populationnelle	110	100	95	75	45	75	45

2. OMS

a) Généralités

Un rapport de l'OMS récemment publié recommande un minimum de 400 g de fruits et légumes par jour pour la prévention des maladies chroniques telles que les cardiopathies, le cancer, le diabète et l'obésité (hors pommes de terre et autres tubercules). (114)

En effet, selon l'OMS, la faible consommation de fruits et légumes figure parmi les dix principaux facteurs de risque de mortalité mondiale.

Ainsi, jusqu'à 1,7 millions de vies pourraient être épargnées chaque année moyennant une consommation suffisante de fruits et légumes. (115)

Afin d'améliorer l'apport nutritionnel des personnes dans le monde, le Programme Alimentaire Mondial (PAM) distribue des aliments fortifiés en nutriments, notamment aux enfants et femmes enceintes dans les zones où il existe un risque élevé de développer une malnutrition due à une grave insécurité alimentaire.

Il s'agit de mélanges de céréales (souvent maïs et blé) partiellement précuites et broyées, soja, haricots, légumineuses enrichies en micronutriments (vitamines, dont la vitamine C, et minéraux) qui sont distribués sous formes d'aliments prêts à l'emploi, biscuits à haute énergie, poudre de micronutriments ou encore barres alimentaires comprimées.

b) Vitamine C

L'OMS (2004) a proposé ses recommandations sur la base d'un stock corporel de vitamine C de 900 mg, à mi-chemin entre la saturation tissulaire et le stock associé à l'apparition d'un risque de scorbut, une absorption de 85 % et des pertes de 2,9 % par jour.

Les ANC proposés sont donc de 45 mg pour les adultes et de 30 mg/j pour les enfants de 1 à 6 ans.

Le besoin moyen, quant à lui, a été fixé comme l'apport intermédiaire entre la recommandation et l'apport minimal suffisant pour prévenir le risque de scorbut (10 mg/j). (116)

Tableau 7 : Apports nutritionnels recommandés en vitamine C depuis 2004 selon l'OMS pour divers sous-groupes de population

Élément nutritif (unité)	Enfants 1-3 ans	Enfants 4-6 ans	Femmes 19-50 ans	Femmes enceintes, deuxième trimestre	Femmes allaitantes, 0-3 mois	Hommes 19-50 ans
Vitamine C (mg)	30	30	45	55	70	45

Selon l’OMS, pour éviter les effets potentiellement nuisibles, il convient, dans le cadre de l’alimentation, de ne pas dépasser des doses quotidiennes de 1000 mg pour l’adulte, de 1200 mg pour l’adolescent, 650 mg pour les enfants de 4 à 8 ans et de 400 mg de vitamine C pour les enfants de 1 à 3 ans.

Tableau 8 : Apports maximaux tolérables en vitamine C selon l'OMS depuis 2004

Élément nutritif (unité)*	1-3 ans	4-8 ans	9-13 ans	19-70 ans
Vitamine C (mg)	400	650	1200	1000

3. The Recommended Dietary Allowance (RDA)

a) Aux États-Unis d'Amérique

La couverture est plus large aux États-Unis où les RDA sont élaborées par le Food and Nutrition Board de l'IOM, généralement tous les cinq à dix ans, depuis 1941. Celles-ci sont reprises par le Canada.

Depuis 2000, la RDA chez l'adulte aux États-Unis et au Canada est de 75 mg pour les femmes et de 90 mg pour les hommes.

Elle est fixée (par AI) à 40 mg/j pour les nourrissons jusqu'à 6 mois et 50 mg/j de 6 à 12 mois. Pour les enfants plus âgés, la recommandation est basée sur la masse corporelle estimée par rapport à un adulte : 15 mg/j pour les enfants jusqu'à 3 ans, 25 mg/jour pour les enfants jusqu'à 8 ans et 45 mg/jour de 9 à 13 ans. À partir de 14 ans, elle est variable selon le sexe : 75 mg chez les garçons et 65 mg/j chez les filles. (117)

Tableau 9 : RDA pour la vitamine C aux USA

Age	Male	Female	Pregnancy	Lactation
0–6 months	40 mg*	40 mg*		
7–12 months	50 mg*	50 mg*		
1–3 years	15 mg	15 mg		
4–8 years	25 mg	25 mg		
9–13 years	45 mg	45 mg		
14–18 years	75 mg	65 mg	80 mg	115 mg
19+ years	90 mg	75 mg	85 mg	120 mg
Smokers	Individuals who smoke require 35 mg/day more vitamin C than nonsmokers.			

Le tabac diminue l'absorption et augmente le catabolisme de la vitamine C. Les fumeurs ont des besoins plus élevés estimés par l'IOM à 35 mg/j en plus par personne.

Les valeurs maximales acceptables sont aux USA de 2000 mg/j pour l'adulte. (118)

Tableau 10 : UL pour la vitamine C aux USA

0 through 6 mo	ND ^c
7 through 12 mo	ND
1 through 3 y	400
4 through 8 y	650
9 through 13 y	1,200
14 through 18 y	1,800
19 through 70 y	2,000
>70 y	2,000
Pregnancy	
≤18 y	1,800
19 through 50 y	2,000
Lactation	
≤18 y	1,800
19 through 50 y	2,000

b) En Australie et Nouvelle-Zélande

L'apport de vitamine C recommandé selon le NHMRC en Australie et Nouvelle-Zélande est le plus bas des principales sources de recommandations.

Il est, pour les adultes, de 45 mg par jour.

Pour les enfants, ces pays prévoient un apport nécessaire de :

- 25 mg/j de la naissance à 6 mois
- 30 mg/j de 6 mois à 1 an
- 35 mg/j de 1 an à 8 ans
- 40 mg/j de 9 à 18 ans.

La femme enceinte entre 14 et 18 ans doit bénéficier de 55 mg/j de vitamine C et le femme enceinte adulte de 60 mg/j. Si l'adolescente allaite, il est préconisé 80 mg et 85 mg/j pour la femme adulte allaitante.

Par ailleurs, selon les estimations, la dose de 1000 mg/j ne doit pas être dépassée. (119)

c) A Singapour

Le ministère de la santé de Singapour propose des valeurs de RDA, pour des personnes en bonne santé, de :

- 105 mg/j chez l'homme adulte,
- 85 mg/j chez la femme adulte,
- 100 mg/j chez la femme enceinte,
- 135 mg/j chez la femme allaitante.

Les recommandations pour l'enfant, fonction de l'âge, sont répertoriées dans le tableau ci-après.

Tableau 11 : RDA actuelles en vitamine C pour l'enfant selon le ministère de la santé de Singapour

Vitamin	Ascorbic Acid		
Unit	mg	Boys	
Age Group		7-12 years	70
0-6 mths	35	13-18 years	105
7-12 mths	45	Girls	
1-2 years	35	7-12 years	65
3-6 years	50	13-18 years	80

4. Recommandations en Europe

a) Européennes générales

L'EFSA a réévalué en 2013 les références nutritionnelles pour la vitamine C.

Sur la base des éléments métaboliques, le BNM a été fixé chez l'homme à 90 mg/j et l'ANC à 110 mg/j.

Chez la femme, l'EFSA a proposé un besoin et une référence pour la population plus faible (80 et 95 mg/j respectivement), considérant que le plateau de concentration plasmatique était obtenu pour un apport légèrement plus faible que chez l'homme.

Par ailleurs, l'EFSA a confirmé sa position publiée en 2006 et estime que les données sont insuffisantes pour proposer une limite de sécurité pour la vitamine C.

b) France

L'établissement des recommandations en vitamine C a longtemps reposé sur les apports observés considérés comme adéquats dans des populations occidentales en bonne santé.

Lors d'études de déplétion-réplétion conduites à la fin du siècle dernier, l'observation que la concentration plasmatique de vitamine C atteignait un plateau pour des apports relativement modérés a conduit l'Afssa à utiliser ce paramètre comme marqueur pour la couverture des besoins.

Pour établir les ANC en 2001, les données d'observation issues de l'enquête SU.VI.MAX (120), faisant le lien entre apport et concentration plasmatique de vitamine C chez environ 6 000 sujets adultes sains (femmes de 35 à 60 ans et hommes de 40 à 60 ans), à l'inclusion, ont été utilisées et ont conduit à retenir un ANC de 110 mg/j pour les adultes des deux sexes. (111)

Tableau 12 : ANC selon l'Afssa (actuellement Anses) depuis 2001

Catégories	Vitamine C (mg)	
	ANC	BNM
Enfant 1-3 ans	60	46
Enfant 4-6 ans	75	58
Enfant 7-9 ans	90	69
Enfant 10-12 ans	100	77
Adolescent 13-19 ans	110	85
Adolescente 13-19 ans	110	85
Homme adulte	110	85
Femme adulte < 55 ans	110	85
Femme adulte > 55 ans	110	85
Personne âgée ≥ 65/75 ans	120	92

Ainsi, pour assurer la couverture des besoins quotidiens en vitamine C, il est recommandé de consommer environ 500 g de fruits et légumes par jour. Selon l'Anses, la consommation, au moins une fois dans la journée, de fruits ou de légumes crus permet d'assurer aisément la couverture des besoins moyens en vitamine C. (121)

c) *Allemagne, Autriche et Suisse (D-A-CH)*

Les sociétés allemandes, autrichiennes et suisses de nutrition sont les rédacteurs conjoints de « valeurs de référence pour la consommation de nutriment ». Elles ont révisé celles de la consommation de vitamine C et les ont publiées en février 2015.

Pour cela, elles ont aussi utilisé les données des études de déplétion-réplétion. Pour ces pays, les apports nécessaires sont ceux qui compensent les pertes métaboliques en vitamine C et assurent un taux d'ascorbate plasmatique de 50 µmol/l.

Tableau 13 : Valeurs de référence actuelles d'apports en vitamine C pour les sociétés allemandes, suisses et autrichiennes

Age	Vitamin C, mg/day	
	m	f
Infants^a		
0 to under 4 months		20
4 to under 12 months		20
Children and adolescents		
1 to under 4 years		20
4 to under 7 years		30
7 to under 10 years		45
10 to under 13 years		65
13 to under 15 years		85
15 to under 19 years	105	90
Adults^b		
19 to under 25 years	110	95
25 to under 51 years	110	95
51 to under 65 years	110	95
65 years and older	110	95
Pregnant women		
From 4th month on		105
Lactating women		
		125

^a Estimated values; ^b smokers: 155 mg/day (men) and 135 mg/day (women), respectively.

Il en résulte un apport recommandé d'environ 95 mg/jour chez les femmes adultes et de 110 mg/j pour les hommes.

Chez les garçons et les filles âgés de 1 à 15 ans, les valeurs d'ingestion recommandées sont de 20 à 85 mg/j. En ce qui concerne les adolescents et adolescentes, l'apport recommandé est de 105 et 90 mg/j, respectivement.

La valeur de référence est fixée à 135 mg/j chez les fumeuses et à 155 mg/j pour les fumeurs.

Pour les nourrissons de moins d'1 an, la valeur de référence estimée est fixée à 20 mg de vitamine C par jour, sur la base de la consommation de vitamine C la plus faible observée chez les nourrissons au Royaume-Uni et aux États-Unis ; valeur 3 fois plus élevée que la quantité nécessaire à la prévention du scorbut (7 mg/jour). (122)

d) *Pays nordiques*

Depuis 2014, les pays nordiques ont estimé que le seuil de vitamine C plasmatique à atteindre est de 32 µmol/l, seuil à partir duquel le risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire et par cancer semble diminuer. (111)

Le BMN est ainsi estimé à 60 mg/j pour les hommes et de 50 mg/j pour les femmes.

Cela renvoie à des ANC de 75 mg pour la femme et l'homme, 30 mg pour les enfants de 2 à 5 ans, 40 mg/j pour ceux de 6 à 9 ans et 50 mg/j pour les pré-adolescents de 10 à 13 ans. (123)

Tableau 14 : Recommandations du NCM pour la vitamine C en 2014

Vitamin C mg/d		Women	Men	Children		
				2-5 y	6-9 y	10-13 y
Recommended intake	RI	75	75	30	40	50
Average requirement	AR	50	60			
Lower intake level	LI	10	10			
Upper intake level	UL	-	-			

C. Recommandations particulières

1. OMS

a) Supplémentation et femmes enceintes

Depuis 2005, l'OMS informe qu'au vu des études actuelles, prendre des suppléments de vitamine C ne contribue pas à prévenir les principales complications de la grossesse dont notamment la pré-éclampsie, les enfants mort-nés, la prématurité, les bébés de faible poids et la mortalité périnatale.

Actuellement, l'OMS ne recommande donc pas de supplémentation en vitamine C dans le cadre de la grossesse. (124)

Cette information a été confirmée en 2009 par l'Afssa. (15)

b) Enfants âgés de 6 à 24 mois non allaités

Selon l'OMS, la ration quotidienne doit comporter des aliments riches en vitamine C : fruits et légumes, pommes de terre. Ces aliments sont importants non seulement parce qu'ils sont source de vitamine C, mais aussi pour augmenter l'absorption du fer non-héminique. Aucune supplémentation n'est nécessaire. (125)

c) Ulcère de Buruli

Depuis 1980, une infection provoquée par *Mycobacterium ulcerans* a émergé dans plusieurs régions du monde, notamment en Afrique de l'Ouest, ce qui a conduit l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à se mobiliser à partir de 1998. Le régime alimentaire conseillé doit être hypercalorique, hyperprotéiné, riche en vitamines A et C. Il n'est pas fait état des posologies nécessaires. (126)

d) Malnutrition aiguë de l'enfant sévère ou modérée

La malnutrition aiguë sévère demeure une cause importante de mortalité des enfants de moins de six ans dans le monde. Ces enfants nécessitent des aliments riches en nutriments et vitamines dont la vitamine C.

Des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi existent. Ce sont des aliments enrichis à haute teneur énergétique et prêts à être consommés, qui sont adaptés au traitement des enfants entre 6 et 59 mois atteints de malnutrition aiguë sévère. N'étant pas à base d'eau, ils peuvent être utilisés sans risque, à domicile, en l'absence de réfrigération et même dans des conditions d'hygiène non optimales.

L'OMS recommande pour ces aliments au minimum 520 – 550 kcal/100 g avec au moins 50 mg/100g de vitamine C. La dose alimentaire sera adaptée au poids de l'enfant. On estime qu'un enfant atteint de malnutrition aiguë sévère aura besoin de 10 à 15 kilos d'aliments thérapeutiques, à consommer sur une période de six à huit semaines soit entre 90 et 150 mg/j.

Un rapport de 2014 propose que, pour des enfants atteints de malnutrition aiguë modérée vivant dans des environnements pauvres, l'apport en vitamine C soit compris entre 75 mg et 100 mg pour 1000 kcal, si possible à partir d'aliments disponibles au niveau local ou spécialement formulés. (127)

2. Facteurs de risque d'hypovitaminose C

En plus des conditions relevant de la grossesse, de l'allaitement ou du tabac qui font souvent l'objet de recommandations précises, il convient d'être vigilant vis-à-vis de situations particulières à risque plus élevé d'hypovitaminose C et de complications cliniques.

Les recommandations générales prévues pour des sujets sains méritent alors d'être adaptées.

Il est en effet démontré que « les symptômes du scorbut surviennent de façon aiguë chaque fois qu'un état d'épuisement chronique de la vitamine C atteint un seuil critique ». (30,128)

De nombreux facteurs de risque ont été recensés. Cette liste non exhaustive des facteurs de risque les plus souvent retrouvés dans la littérature incite à une plus grande attention et à une prise en charge adaptée à chaque patient et à toute modification de sa situation.

Ces situations peuvent consister en un défaut d'apport comme un mauvais équilibre alimentaire (défaut de connaissances, éducation culinaire, allergies aux fruits ou produits végétaux, manque de temps, recours fréquent à la restauration rapide, saisons), une situation socioéconomique défavorisée (129), une dentition médiocre, ou encore une nutrition parentérale non ou mal supplémentée.

Certains patients sont sujets à une mauvaise absorption comme dans l'alcoolisme (130) (souvent associé à un défaut d'apport), la gastrite chronique, les troubles de la malabsorption incluant les pathologies intestinales telles que la maladie de Crohn, la maladie de Whipple ou la maladie cœliaque. (7)

D'autres auront une consommation accrue. (70) Ainsi, une augmentation des apports peut se justifier devant, par exemple, tout état infectieux grave ou septicémie (131), pancréatite, infarctus du myocarde, cancer, certaines prises médicamenteuses, chimiothérapie ou chirurgie (132), maladies cardiopulmonaires chroniques (133), diabète.

Un défaut d'élimination de la vitamine C peut aussi entraîner des carences. On retrouve cela dans l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, l'hémodialyse (134) et la dialyse péritonéale (135).

Certaines étiologies viennent en plus s'intriquer parfois : l'âge avancé, le veuvage et les troubles psychiatriques (dépression, la schizophrénie ou l'anorexie..), l'institutionnalisation (74,136).

D. Epidémiologie depuis le 20^{ème} siècle

L'Organisation Mondiale de la Santé définit un état de déficience « légère » pour des taux sériques de vitamine C inférieurs à 0,75 mg/dl (42 µmol/L) et une carence quand la concentration atteint 0,3 mg/dl (17 µmol/L) ou moins. (137)

Selon l'OMS, une consommation insuffisante de fruits et de légumes cause environ 14% des décès par cancer gastro-intestinal, 11% des décès par ischémie cardiaque et 9% des décès par accident vasculaire cérébral dans le monde.(114)

1. Pays d'Afrique

Les épidémies de scorbut, jusqu'alors relativement rares, ont augmenté en fréquence au cours du 20^{ème} siècle, notamment chez les réfugiés dépendants de l'aide alimentaire.

Le scorbut a été signalé dès 1954 dans certaines communautés d'Afrique du Sud, comme les mineurs, et aussi dans certains groupes de population comme les nourrissons, dont le régime alimentaire consistait principalement en bouillie de maïs, pain, petites quantités de viande et légumes, souvent trop cuits, et de ce fait pratiquement dépourvus de vitamine C. (138)

En 1982, une éclosion de scorbut a été signalée chez des réfugiés éthiopiens en Somalie, en raison de problèmes liés à l'alimentation inadéquate d'une population importante où l'approvisionnement alimentaire local était limité.

Des recrudescences de scorbut ont également eu lieu au Soudan (1984, 1991), en Somalie (1985), en Ethiopie (1989), au Népal (1992) et au Kenya (1994).

Ainsi, au milieu des années 80, la prévalence du scorbut dans les camps de réfugiés du nord-ouest de la Somalie variait entre 7% et 44%. (139) Dans l'est du Soudan en 1984, le taux de prévalence était de 22% (140), et à Kassala, en 1991, de 15% (141).

Tableau 15 : Prévalence du scorbut parmi les réfugiés de la corne d'Afrique entre 1982 et 1991

Year	Location	Population	Prevalence (%)
1982 ^a	Southern Somalia	150 000	1-5
1984 ^b	Eastern Sudan	50 000	22
1985 ^c	North-West Somalia	160 000	7-44
1989 ^c	Hartisheik Ethiopia	170 000	1-2
1991 ^d	Kassala Sudan	20 000	15

Beaucoup de ceux qui étaient affectés étaient des nomades pastoraux dont la principale source traditionnelle de vitamine C était le lait de chameau. La dépendance totale de cette population à l'égard des rations données, insuffisantes en vitamine C et sans accès aux marchés locaux, a entraîné une forte prévalence de signes cliniques de carence en vitamine C.(137)

Dans certaines zones géographiques, le scorbut a été un vrai fléau : au total plus de 100 000 cas ont été enregistrés dans les années 1990 parmi les réfugiés dans la corne de l'Afrique (140).

Les niveaux d'acide ascorbique varient selon les saisons, les plus bas survenant pendant l'hiver. (142)

A ce jour, le scorbut persiste toujours chez les populations déplacées dépendant, pendant de longues périodes (3-6 mois), de l'aide alimentaire et sans accès aux fruits et légumes frais. (137)

A Machakos (Kenya), en décembre 1994, lors d'un atelier sur l'amélioration de la nutrition des réfugiés et des personnes déplacées en Afrique, un certain nombre de recommandations ont été formulées par l'OMS pour prévenir et combattre les carences en micronutriments pendant les phases d'urgence et prolongées des opérations.

Des aliments mélangés (mélanges de céréales de blé et maïs) enrichis en vitamines sont désormais donnés dans des situations d'urgence récentes, bien que l'on en sache peu sur leur utilisation réelle.

L'inclusion d'aliments mélangés enrichis dans la ration alimentaire générale a été recommandée par l'OMS comme l'approche la plus réalisable pendant la phase d'urgence (les 6 à 12 premiers mois). Pour la phase prolongée d'une opération, l'OMS recommande la disponibilité locale d'aliments frais, l'échange de ration, les possibilités d'emploi et les possibilités de production alimentaire. La recherche sur la possibilité de fournir de la vitamine C en distribuant des piments secs, des bonbons, des boissons reconstituées et des graines est également recommandée.

2. Pays d'Europe occidentale

a) Dans différents pays d'Europe

En 2011, Roman Viñas et al. ont évalué que, en moyenne, entre 10% et 20% des adultes européens avaient une consommation insuffisante en vitamine C.

La prévalence de l'insuffisance d'apport dans les enquêtes nutritionnelles en Belgique, au Danemark, en Grèce, en Suède et en Finlande est montée jusqu'à 21 voire 30% de la population. L'Irlande et la Suède ont même montré que 31 à 40% de la population cible avait des apports habituels de vitamine C inférieurs aux besoins nutritionnels estimés. (143)

Seule l'Espagne avait les taux de prévalence plus faibles à 9%.

Tableau 16 : Apports en vitamine C (mg/j) et prévalence des carences d'apports (% de la population sous les BNM) en Europe par pays et groupe de population selon l'année

Country	Study	Study year	Food intake method	Males (EAR = 60 mg/day)			Females (EAR = 50 mg/day)		
				n	mean ± SD	% below EAR	n	mean ± SD	% below EAR
<i>Adults (age 19–64 years)</i>									
BE	Belgian Food Consumption Survey [27]	2004	adj 2 × 24 HR	n.a.	88 ± 36	21.8	n.a.	92 ± 44	17.0
DE	German National Nutrition Survey II [31–33]	2005–2007	DH	4,912	153 ± 106	19.0	6,016	153 ± 84	11.0
DK	Danish National Survey of Dietary Habits and PA [28]	2000–2002	7 dDR	1,283	102 ± 56	22.7	1,486	107 ± 61	17.5
ES	ENCAT 2002–2003 [36–38]	2002–2003	adj 2 × 24 HR	706	97 ± 37	15.9	875	108 ± 42	8.4
FI	National FINDIET 2007 Survey [29, 30]	2007	adj 48 HR	730	98 ± 88	33.3	846	118 ± 82	20.3
GR	EPIC study [11]	1994–1999	FFQ	500	146 ± 130	25.4	451	145 ± 120	21.4
IR	SLAN 2007 [34]	2007	FFQ	662	116 ± 223	40.1	717	108 ± 183	37.6
IT	INN-CA Study [35]	1994–1996	7 dDR	660	122 ± 65	17.0	801	113 ± 58	13.9
NO	Norkost 1997 [11]	1997	FFQ	1,050	140 ± 95	20.0	1,146	149 ± 88	13.0
PT	EpiPorto [11]	1999–2003	FFQ	917	116 ± 54	15.0	1,472	131 ± 63	9.9
SE	Riksmaten 1997–1998 [39]	1997–1998	7 dDR	517	79 ± 45	33.6	575	90 ± 50	21.2
UK	Health Survey for England [42]	2000–2001	7 dDR	219	84 ± 66	36.0	210	85 ± 85	34.0
<i>Elderly (age >64 years)</i>									
BE	Belgian Food Consumption Survey [27]	2004	adj 2 × 24 HR	n.a.	91 ± 43	23.5	n.a.	87 ± 44	20.0
DE	German National Nutrition Survey II [31–33]	2005–2007	DH	1,469	142 ± 70	12.1	1,562	148 ± 81	11.3
DK	Danish National Survey of Dietary Habits and PA [28]	2000–2002	7 dDR	165	95 ± 52	25.0	164	115 ± 67	16.6
ES	Catalan Nutrition Survey [36–38]	2002–2003	adj 2 × 24 HR	163	126 ± 50	9.3	179	115 ± 38	4.4
FI	National FINDIET 2007 Survey [29, 30]	2007	adj 48 HR	229	92 ± 72	32.8	234	97 ± 68	24.5
NO	Norkost 1997 [11]	1997	FFQ	176	139 ± 81	16.5	176	160 ± 87	10.3
PT	EpiPorto [11]	1999–2003	FFQ	246	121 ± 57	14.2	339	118 ± 57	11.6

EAR = Estimated average requirement; BE = Belgium; DE = Germany; DK = Denmark; ES = Spain; FI = Finland; GR = Greece; IR = Ireland; IT = Italy; NO = Norway; PT = Portugal; SE = Sweden; UK = United Kingdom; adj = adjusted for intraindividual variability; HR = hour recall; DH = diet history; dDR = days dietary record; FFQ = food frequency questionnaire; n.a. = not available.

b) *Au Royaume-Uni*

Au cours des années 1970, des études effectuées au Royaume-Uni ont trouvé des niveaux sériques d'acide ascorbique inférieurs à 11 µmol/L chez 50% des personnes âgées vivant à domicile. (107)

En 1992, dans un sondage MONICA de Glasgow, 26% des hommes et 14% des femmes âgées de 25 à 74 ans avaient des taux plasmatiques de vitamine C < 11,4 µmol/L. (144).

En 1994-1995, 13% des femmes et 14% des hommes anglais âgés de 65 ans et plus étaient carencés (< 11 µmol/l). (145,146)

En 2000-2001, la prévalence estimée de la carence en vitamine C (< 11 µmol/L) chez les adultes britanniques âgés de 19 à 64 ans était de 5% chez les hommes et de 3% chez les femmes (147) mais des prévalences plus élevées de carence ont été signalées dans certains groupes de population.

En 2003-2005, une enquête sur les rapports entre les faibles revenus et la nutrition au Royaume-Uni a estimé que jusqu'à 26% des hommes et 16% des femmes de la population à faible revenu souffraient de carence en vitamine C (< 11 µmol/L) et qu'un cinquième de la population affichait une déficience (11- 28 µmol/L). Au total, 46% des hommes et 35% des femmes de la population à faible revenu ou matériellement défavorisés avaient un statut en vitamine C déficient ou appauvri. La prévalence estimée du déficit était plus élevée au Pays de Galles (35% chez les hommes et 23% chez les femmes), plus faible en Ecosse (15%) chez les hommes et en Irlande du Nord (14%) chez les femmes. (148)

c) *En France*

En 1994, dans une étude menée dans la région du Val-de-Marne près de Paris, chez plus de 1000 personnes non hospitalisées, Hercberg a constaté que les taux sériques d'acide ascorbique étaient inférieurs à 11 µmol/L chez 5% des femmes et 12% chez les hommes et que ces proportions ont augmenté, respectivement, à 15% et 20% dans le sous-groupe âgé de plus de 65 ans. (149)

En 2002, à Paris chez 87 sujets sans domicile fixe on en recensait 95 % avec une déplétion en vitamine C dont 72 % avec des taux inférieurs au seuil de détection. De ce fait, l'équipe « nutrition et précarité » de l'institut scientifique et technique pour la nutrition et l'alimentation a mis en place la distribution d'un aliment de rue nommé *Vita-Poche*, riche en vitamine C, destiné aux sans-abri parisiens. (150)

En 2005, dans une étude prospective de 184 patients hospitalisés en Seine-Saint-Denis, une hypovitaminose C était détectée dans 47,3% des cas (ascorbémie < 28 µmol /L) et une carence (ascorbémie < 11 µmol/L) dans 16,9%. (107)

En 2010, dans un hôpital gériatrique de Paris, 12% des patients hospitalisés présentaient des symptômes cliniques de scorbut. Ils avaient des taux sériques d'acide ascorbique moyen de 6,2 µmol/L. En outre, chez ces patients, la coronaropathie, le besoin d'aide pour l'alimentation et les décès hospitaliers ont été plus fréquents. (151).

Ces données suggèrent que le statut en vitamine C soit contrôlé régulièrement chez les patients âgés admis dans des institutions gériatriques.

3. États-Unis

Entre 1976 et 1980, les données de la NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey) indiquent que 20 à 30% des adultes américains ingéraient moins de 60 mg/j de vitamine C.

Entre 1988 et 1994, la NHANES III précise que la consommation alimentaire moyenne en vitamine C pour les hommes américains était de 84 mg/j et de 73 mg/j chez les femmes. Pour une carence définie pour des concentrations < 17 µmol/L, la prévalence des sujets carencés était d'environ 9% chez les femmes et 13% chez les hommes. (152)

En 1998, Johnston signale, chez des Américains de la classe moyenne apparemment sains, une carence en vitamine C (<11 µmol/l) dans 6% des cas et une déficience (< 28 µmol/l) dans 30,4% des cas. (153)

De 2003 à 2006, la NHANES a étudié 7277 civils non-institutionnalisés âgés de plus de 6 ans. Le seuil de carence retenu était 11,4 µmol/L. (154)

Tableau 17 : Déficit en vitamine C sérique (<11,4 µmol / L) de personnes de différents groupes d'âge ou de race ethnique, stratifiées selon le sexe avec des limites de confiance supérieure (UL) et inférieure (LL) de 95% aux États-Unis, pour 1988-1994 et 2003-2004

Group	2003–2004				1988–1994				P value ²
	n	Percentage	LL	UL	n	Percentage	LL	UL	
Age adjusted ³									
≥6 y ⁴	7277	7.1	5.3	9.2	20,636	12.8	11.1	14.5	<0.001
≥20 y ⁵	4438	8.4	6.2	10.9	15,185	14.8	13.0	16.7	<0.001
Males ³									
≥6 y ⁴	3590	8.2	5.7	11.2	9774	15.1	13.3	17.0	0.001
≥20 y ⁵	2153	10.0	6.9	13.6	7123	17.6	15.6	19.8	<0.001
6–11 y	400	1.3 ⁶	0.1	3.6	1347	2.0 ⁷	0.8	3.7	0.544
12–19 y	1037	2.7 ⁷	1.1	5.1	1304	9.8	6.5	13.6	0.002
20–39 y	725	10.8 ⁸	7.4	14.7	2823	17.7	15.2	20.5	0.008
40–59 y	628	11.0	6.5	16.4	1921	19.7	16.5	23.1	0.012
≥60 y	800	7.2 ⁸	4.5	10.3	2379	14.0	12.2	16.0	0.002
Females ³									
≥6 y ⁴	3687	6.0	4.4	7.8	10,862	10.6	9.0	12.4	0.001
≥20 y ⁵	2285	6.9	5.1	8.9	8062	12.2	10.4	14.2	<0.001
6–11 y	423	1.8 ⁶	0.3	4.6	1290	1.8 ⁷	0.7	3.4	0.992
12–19 y	979	3.9	1.9	6.5	1510	7.6	4.8	10.9	0.064
20–39 y	815	7.9	5.1	11.1	3398	14.9	12.6	17.4	0.002
40–59 y	638	7.6	5.0	10.6	2179	11.8	9.4	14.3	0.037
≥60 y	832	4.1	2.9	5.6	2485	8.3	6.5	10.2	0.002
≥20 y and race-ethnicity ^{5,9}									
Men									
Non-Hispanic white	1163	11.8 ¹⁰	8.0	16.1	2976	17.4	15.0	20.1	0.022
Non-Hispanic black	416	8.9 ¹⁰	5.6	12.8	1838	26.9	24.6	29.3	<0.001
Mexican American	433	7.7 ¹⁰	3.7	13.0	2052	17.4	14.7	20.2	0.001
Women									
Non-Hispanic white	1231	8.2	6.0	10.8	3408	12.2	9.9	14.7	0.021
Non-Hispanic black	448	5.0	3.0	7.4	2266	18.2	16.2	20.2	<0.001
Mexican American	459	4.2 ⁷	1.8	7.5	2038	11.1	8.9	13.5	<0.001

Dans la NHANES III, la prévalence de la carence en vitamine C chez les adultes de plus de 20 ans, stratifié par ethnicité, était de 14.7% chez les blancs non hispaniques, 21,9% chez les noirs non hispaniques et 14,2% chez les mexicains américains.

Cela contraste avec une prévalence plus faible respectivement de 10,0%, 6,7% et 5,9%, en 2003-2004.

En effet, dans la NHANES 2003-2004, 7,1% des participants étaient déficitaires contre 12.8% entre 1988 et 1994. Seul un faible pourcentage de participants âgés de 6 à 11 ans (<2%) et relativement peu d'adolescents (<4%) étaient déficitaires. Ces valeurs varient en fonction des facteurs de risque.

Tableau 18 : Déficit en vitamine C sérique (<11,4 µmol / L) chez les personnes de 20 ans et plus dans différentes catégories de tabagisme, IMC ou statut socio-économique, stratifié selon le sexe avec des limites de confiance supérieure (UL) et inférieure (LL) de 95%

Group	2003-2004				1988-1994				P value ²
	n	Percentage	LL	UL	n	Percentage	LL	UL	
Smoking³									
Men									
Nonsmokers	1407	5.3 ^d	2.9	8.3	4468	9.5	8.0	11.2	0.010
Smokers	744	18.0	13.6	23.0	2604	30.4	26.7	34.3	<0.001
Women									
Nonsmokers	1844	4.2 ^d	2.7	6.0	6044	7.2	5.8	8.7	0.008
Smokers	439	15.3	12.0	18.9	1937	25.9	21.7	30.3	<0.001
BMI⁵									
Men									
Healthy weight	597	11.1	6.4	16.9	2672	18.1	15.6	20.7	0.017
Overweight	857	7.6	5.3	10.3	2896	17.3	14.5	20.4	<0.001
Obese	632	12.7	8.0	18.3	1449	16.2	12.8	19.8	0.135
Women									
Healthy weight	636	6.7	5.0	8.7	2870	10.6	8.5	12.9	0.007
Overweight	635	5.7	3.5	8.3	2369	11.1	8.0	14.6	0.007
Obese	742	8.1	4.9	12.0	2349	17.5	14.7	20.4	<0.001
Socioeconomic⁶									
Men⁷									
Low	329	17.4	12.5	22.9	1291	31.3	26.8	35.9	<0.001
Medium	900	10.9	6.6	16.1	3093	21.2	18.3	24.3	0.001
High	810	7.9 ⁸	4.7	11.9	2117	12.0	9.6	14.7	0.042
Women⁷									
Low	443	10.4	6.9	14.7	1868	20.1	16.0	24.6	0.002
Medium	948	7.7	5.5	10.2	3360	14.4	12.4	16.5	<0.001
High	765	5.0 ⁸	3.2	7.1	2050	7.7	5.5	10.1	0.044

Le pourcentage d'adultes carencés dans la NHANES 2003-2004 était nettement plus élevé parmi les fumeurs que chez les non-fumeurs.

Chez les adultes, l'IMC n'était pas lié à la prévalence de la carence en vitamine C.

La prévalence de la carence en vitamine C était plus élevée chez les hommes à faibles revenus (17,4%) comparativement à ceux aux revenus élevés (7,9%) et chez les femmes à faibles revenus (10,4%) comparativement à celles à revenus élevés (5,0%).

Dans la NHANES 2003-2004, le taux de vitamine C s'est amélioré et la prévalence de la carence en vitamine C était significativement inférieure à celle de la NHANES III. Cependant les fumeurs et les personnes à faibles revenus restent des personnes à risque accru de carence.(155)

4. Reste du monde

Le scorbut infantile a été un problème de santé publique bien connu au cours de la période 1945-65 au Canada (156) et en Australie (157).

Dans les années 1990, pendant la période de réforme, dans certaines régions de la Russie, les résultats des enquêtes menées auprès des écoliers, des adolescents et des travailleurs de l'industrie étaient alarmants.

Au cours de l'été 1990, 56% des travailleurs industriels de l'Oural avaient une carence grave en vitamine C ; ils étaient 72% en 1992.

En 1983-1988, le pourcentage d'écoliers atteints de carence en vitamine C à Ekaterinbourg, Ufa, Norilsk et Yoshkar-Ola s'élevait à 48%. En 1990-1993, il est passé à 63% dont 23% souffrant d'une carence grave.

La situation était encore pire pour les étudiants des écoles professionnelles de Yoshkar-Ola en décembre 1991. 90% des étudiants souffraient d'un manque de vitamine C et 33% avaient une carence grave.

En 1998-99, 56% des enfants de Moscou d'âge préscolaire évalués étaient encore carencés. (158)

En 1992, 1997 et 2002 à Pitkiaranta en Russie et en Carélie du nord en Finlande, des concentrations plasmatiques extrêmement basses de vitamine C ont été signalées. En 10 ans, elles sont passées de 2.5 à 8 $\mu\text{mol/l}$ chez les hommes et chez les femmes de 12 à 22 $\mu\text{mol/l}$. La moyenne était meilleure chez les femmes en Carélie du Nord avec 43 $\mu\text{mol/l}$ en 2002. (159)

En mars 2002, une épidémie de fièvre hémorragique dans l'ouest de l'Afghanistan est signalée.

Ses symptômes et la mortalité accrue étaient en fait dus au scorbut. Le taux de prévalence, estimé à 6,3%, atteignait un sommet chaque année en janvier et février. De nombreux Afghans ont une diversité diététique limitée en raison des endroits isolés, des hivers longs, de la sécheresse persistante des dernières années, de l'épuisement des ressources et de la perte de moyens de subsistance.

Après avoir examiné de nombreuses options alimentaires et de fortification pour prévenir de futures épidémies, la supplémentation en vitamine C a été choisie. Un cycle de trois mois de comprimés de vitamine C a été distribué à 827 villages dans les zones à risque. Aucun cas de scorbut n'a été signalé pour l'hiver 2002-03. (160)

En 2013, des taux de vitamine C inférieurs à 20 $\mu\text{mol/l}$ étaient retrouvés chez 50% d'une cohorte de patients sous clozapine dans une clinique en Australie-Méridionale. Les enquêtes nutritionnelles australiennes n'ont malheureusement, pas inclus de dosages de la vitamine C. La prévalence de la carence dans ce pays est donc inconnue. (161)

VI. Cas cliniques

A. Cas clinique n°1 : Mr R.

Mr R. est né en avril 1975.

Ses antécédents comprennent un diabète de type 1 insulino-dépendant depuis l'âge de 5 ans, une toxicomanie (tabac, cannabis, crack), aucun trouble psychiatrique répertorié au préalable.

Ses traitements sont de la Lantus®, Novorapid®

Il vit à domicile avec son père. Il pèse 62 kg pour 1.68 m soit un IMC de 22.

En février 2015, Mr R. est retrouvé inconscient à domicile par son père. Alors qu'il est pris en charge aux urgences, il présente des convulsions. Sa glycémie capillaire à l'arrivée aux urgences est effondrée.

La TDM cérébrale initiale retrouve une fracture du nez sans anomalie intracrânienne.

La ponction lombaire compte 105 leucocytes dont une majorité de PNN.

Tous les prélèvements infectieux effectués initialement reviennent négatifs : antigène urinaire du pneumocoque, recherche de streptocoque, haemophilus, listéria, adénovirus, entérovirus, syphilis, fièvre Q, bartonella, hémocultures et sérologies VIH, VHB, VHC.

Les recherches d'herpès virus ne montrent aucune infection à HSV 1 et 2, VZV, EBV, CMV ni HHV.

Les sérologies rubéole, oreillons et rougeole retrouvent une immunité ancienne. La recherche d'une maladie de Whipple revient aussi négative.

Devant l'évocation d'une probable méningoencéphalite, le patient est mis sous antibiothérapie large spectre (Rocéphine®) et traitement antiviral (Zovirax®).

L'examen bactériologique et viral du LCR ne retrouve aucun germe. Les contrôles sérologiques de chlamydia reviennent en faveur d'une infection récente.

Mr R. est alors traité par bi-antibiothérapie adaptée à ces germes.

Le contrôle de la ponction lombaire à J3 est normal tout comme la TDM cérébrale injectée de contrôle faite à J11 et l'EEG. Seule l'IRM cérébrale, faite deux semaines après la chute, retrouve des troubles trophiques diffus.

Les principales hypothèses diagnostiques avancées sont donc l'hypoglycémie prolongée, la méningoencéphalite à chlamydia pneumoniae ou mycoplasme, la carence en B1 ou l'hypovitaminose C.

Le bilan est complété par une électrophorèse des protéines plasmatiques qui montre une hypoprotidémie globale. Le bilan nutritionnel est normal pour le zinc, le sélénium, la vitamine B1 et la vitamine B12. La vitamine B9 est légèrement diminuée et la vitamine C est indétectable.

La conclusion médicale retenue est alors une hypoglycémie prolongée possiblement associée à une méningo-encéphalite à chlamydiae.

Du fait de troubles comportementaux difficilement gérables en hôpital général, le patient est transféré en établissement de santé mentale en avril 2015.

En juin 2015, il est de nouveau admis en réanimation pour troubles de la vigilance. La ponction lombaire est normale. L'IRM montre une atrophie cérébrale. L'EEG retrouve de nombreuses ondes lentes sans foyer dont l'origine semble être métabolique ou médicamenteuse.

Les principales hypothèses diagnostiques sont un état de mal épileptique infra clinique ou l'évolution neurologique d'une encéphalopathie ou d'une méningo-encéphalite.

La famille de Mr R. est alors rencontrée et informée de l'irréversibilité des lésions par les équipes médicales. Il présente à ce moment de nombreux accès de violence nécessitant le recours fréquent à la chambre d'isolement médicalisée du CHS où il est revenu ; il est en incapacité de tenir une discussion.

En décembre 2015, il développe des lésions cutanées des faces dorsales des mains, prurigineuses de type exanthème non purpurique avec des ongles irréguliers. Le personnel médical fait alors la constatation que Mr R. mange peu d'aliments crus et que la vitamine C était déjà indétectable lors de sa première hospitalisation en MCO.

Il bénéficie d'une supplémentation alimentaire par Frésubin® pour diabétique contenant de multiples vitamines et minéraux dont 15 mg de vitamine C associé à de la vitamine C 1g/j pendant 3 semaines.

Dès le début de cette supplémentation, il présente une amélioration clinique des troubles cognitifs avec réapparition d'une discussion courte mais possible, une diminution des épisodes de violence et des temps en chambre d'isolement.

B. Cas clinique n°2 : Mme C.

Mme C. est née en juin 1975 en France. Elle est esthéticienne de profession.

Il s'agit d'une patiente de 1.68 m pour 67 kg en 2016 soit un IMC à 23.7 kg/m². On note une prise de poids progressive de 10 kg depuis 2005, date à laquelle elle pesait 57 kg.

Ses antécédents médicaux sont marqués par de fréquentes migraines, souvent cataméniales, traitées par des anti-inflammatoires sur prescription ou en automédication, des céphalées de tension nécessitant parfois le recours aux antalgiques codéinés, un reflux gastro œsophagien, une thyroïdite d'Hashimoto sans insuffisance thyroïdienne sous surveillance simple, une endométriose ayant nécessité une électrocoagulation en 2006 et une insuffisance ovarienne diagnostiquée en 2016 avec hormone antimüllérienne basse.

Ses antécédents chirurgicaux se résument à une amygdalectomie dans l'enfance.

Elle a comme antécédent familial une polypose familiale compliquée d'un cancer colique chez sa mère. Elle bénéficie de ce fait d'un suivi régulier par coloscopie.

Elle ne prend pas de traitement régulier. Elle fume 2-3 cigarettes par jour.

Elle vit en concubinage avec son compagnon qui présente une séropositivité VIH et leur fils, né en 2011 d'une insémination intra utérine.

Elle n'a pas d'allergie connue mais ne tolère pas bien les antibiotiques dont le Zythromax® qui lui provoque des douleurs abdominales et l'amoxicilline® qui lui déclenche des mycoses buccales et vaginales.

Le motif essentiel de ses consultations depuis 10 ans consiste en des céphalées, odynophagies à répétition et démarches en lien avec un désir de grossesse.

Viennent s'y ajouter quelques épisodes médicaux nous intéressant plus particulièrement.

Quelques jours après un accident de la voie publique survenu en mai 2009, ayant occasionné un enfoncement thoracique sans complication directe, elle présente un purpura accompagné d'hématomes consécutifs au grattage induit par un prurit sous codéine.

La biologie initiale ne montre pas de déglobulisation ni de syndrome inflammatoire, les facteurs de coagulation et le fibrinogène sont normaux.

Le bilan est complété par le Dr TIAB hématologue à la Roche sur Yon. La vitamine C revient basse à 24 µmol/L (N : 26-85 µmol/L). Le reste du bilan est normal.

Mme C. est mise sous Laroscorbine® 1g/j pendant un mois.

Elle est réévaluée 7 jours plus tard : les hématomes ont quasiment disparu, il n'y a pas de nouvelle lésion.

En novembre 2009, elle présente de nouveau des hématomes spontanés des cuisses. Une nouvelle cure par Vitascorbol® 500 mg/j pendant un mois lui est proposée, mais l'observance ne semble pas très bonne.

En 2010, elle se plaint d'asthénie persistante et de crampes des bras. Elle est alors en cours de bilan et traitement pour son désir de grossesse. Elle reçoit une supplémentation courte en magnésium.

En 2011, elle consulte pour une asthénie en période d'allaitement. Elle bénéficie d'une réassurance et de conseils hygiéno-diététiques.

En juin 2014, elle a de nouveau un prurit généralisé avec apparition de quelques hématomes au niveau des membres inférieurs. La biologie de coagulation revient normale, la vitamine C n'est pas dosée. Elle est alors mise sous antihistaminique.

Un mois après survient une hématomèse dans un contexte de vomissement sur crise de migraine et probable prise d'AINS en automédication.

L'examen ORL est normal. La biologie revient également normale avec une vitamine C à 31 $\mu\text{mol/L}$. Elle ne reçoit pas de traitement particulier, l'hématomèse s'arrête spontanément et ne récidive pas.

C. Cas clinique n°3 : Mme V.

Mme V., d'origine laotienne, est née en décembre 1985 en France. Elle est professeur des écoles.

Elle mesure 1.62m pour 66 kg soit un IMC à 25,1 kg/m². Depuis 2011 on note une prise de poids progressive et modérée de 3 kg.

Ses antécédents médico-chirurgicaux sont marqués par une entorse bénigne du pied droit, une myopie, des cystites non compliquées, un nodule mammaire sous surveillance simple et des condylomes génitaux traités par laser.

Elle fume 10 cigarettes par jour, ne fait pas de sport et prend une contraception oestroprogestative de 2ème génération.

Pendant son temps de travail, elle n'a qu'une heure pour déjeuner le midi et s'achète souvent un sandwich pour gagner du temps. Elle vit avec son compagnon qui prépare les repas le soir ; il cuisine parfois des légumes, mais le plus souvent une viande et des féculents.

Elle présente de façon épisodique des gingivorragies spontanément résolutive pour lesquelles elle ne consulte pas.

En 2013 elle présente une dermatose attribuée à un érythème solaire.

En août 2016, elle consulte de nouveau pour une dermatose extensive au niveau des oreilles, du nez et des lésions purpuriques du dos évoluant depuis 4 mois. L'interrogatoire retrouve une alimentation pauvre en fruits et légumes. La biologie ne montre pas de déglobulisation, pas de syndrome inflammatoire, la coagulation est normale et la vitamine C revient à 13 µmol/L.

Une supplémentation par vitascorbol® 1g/j lui est proposée pendant 3 mois.

Elle n'a pas reconsulté depuis cette date.

Contactée par téléphone, elle m'explique n'avoir qu'une régression partielle des lésions du visage. Depuis quelques semaines les taches purpuriques du nez disparaissent mais celles des oreilles persistent. Elle est donc en attente d'un rendez-vous dermatologique pour un second avis. Le traitement a été correctement pris le premier mois mais devant l'absence d'efficacité rapide et flagrante, l'observance a rapidement diminué. Elle n'a pas fait renouveler son traitement.

Elle me confie que dans son enfance, sa mère cuisinait peu de légumes et qu'elle est pleinement consciente de ne pas avoir une hygiène de vie et alimentaire équilibrée mais qu'il est compliqué de changer les habitudes...

D. Cas clinique n°4 : Mr B.

Mr B est né en juin 1999.

Il s'agit aujourd'hui d'un jeune étudiant de 17 ans, en terminale, qui vit chez ses parents.

Il pèse 86.8 kg pour 1.84m soit un IMC de 25.6. Ses vaccinations sont à jour. Il présente un suivi médical régulier.

Ses antécédents sont marqués par une scoliose légère, des pieds valgus avec une bascule du bassin nécessitant le recours à des semelles orthopédiques, un asthme, une rhinite chronique, une urticaire non étiquetée à l'âge de 5 ans, une pneumopathie à l'âge de 10 ans et une dyshidrose palmoplantaire.

Son père présente une hyperferritinémie sans hémochromatose génétique traitée par saignées.

Ce jeune sportif pratique régulièrement judo et course à pied. Il ne fume pas et ne boit de l'alcool que très rarement, sans excès.

Ses traitements habituels consistent en du flixotide®, de la ventoline®, du nasonex® et du mopral®.

Dans sa jeune enfance il fait une bronchiolite sévère à VRS au décours de laquelle, au vu du contexte familial atopique, les médecins informent ses parents qu'il pourrait développer des allergies aux fruits ou aux œufs. Il leur est donc conseillé d'éviter les fruits et les œufs jusqu'à l'âge de 3 ans. La maman observe scrupuleusement ces recommandations.

Par la suite, les repas à la cantine sont compliqués avec un refus total des fruits et légumes crus. Le personnel de restauration oblige l'enfant de 3 ans à goûter aux différents plats, allant jusqu'à le punir quand il refuse. Ses parents lui trouvent une assistante maternelle non loin de l'école pour le faire déjeuner.

Mr B. développe un rejet avec dégoût des fruits et légumes crus ; quand sa mère prépare des fruits crus il n'en supporte pas l'odeur et sort de la cuisine. Par contre, il accepte les compotes et légumes cuits ou réchauffés.

Des tests allergiques effectués vers l'âge de 4 ans retrouvent une allergie aux poils de chiens, chats, acariens et poussières, sans allergie alimentaire.

En 2011, il est adressé à un pédiatre par son médecin généraliste pour un avis concernant des céphalées avec raideur de nuque. A cette période, il se plaint régulièrement de fatigue et sensation de lassitude. Le bilan biologique ne retrouve pas d'anomalie. Il n'a pas de diabète. Le dosage de la vitamine C est normal toutefois sans chiffre retrouvé dans le courrier. La fatigue est alors mise sur le compte d'une poussée de croissance importante, liée à un début de puberté, avec un rythme scolaire intense et quelques difficultés d'endormissement.

Fin 2011, il se fracture un orteil avec des douleurs persistant plus de 3 mois après. On retrouve lors de l'interrogatoire général, l'absence de fruits et légumes dans son alimentation.

En septembre 2012, il consulte pour des troubles digestifs alternant entre diarrhée et constipation avec des selles glaireuses non sanglantes. Il bénéficie alors d'un traitement par flagyl® devant l'hypothèse d'une infection parasitaire digestive. Deux jours plus tard il re-consulte pour des vomissements. Il semble manger trop vite. Une discussion sur la nutrition s'instaure alors avec dispensation de conseils hygiéno-diététiques.

En décembre 2013, ses parents interpellent le médecin de famille car ils trouvent leur fils fatigué. Le bilan biologique montre une numération de la formule sanguine, une fonction rénale et hépatique normales. La vitamine C n'est pas dosée. La ferritine revient un peu élevée à 218 µg/l. La glycémie est également normale.

En février 2014, il consulte suite à la survenue de crampes pendant le sport, spontanément résolutive.

En octobre 2016, il se plaint de nouveau d'asthénie dans un contexte de majoration de la charge de travail scolaire : il débute alors son année de terminale avec préparation du concours pour Sciences Politiques. Il accuse des difficultés de concentration en fin de matinée.

Il re-consulte en novembre pour le même motif avec une sensation de gerçures interdigitales atypiques. Il présente des saignements gingivaux épisodiques sur un brossage énergique et quelques troubles digestifs chroniques à type de spasmes.

La biologie pratiquée montre une numération normale, ainsi que les fonctions rénale et hépatique. Les sérologies hépatite B et C sont négatives ; la TSH est normale. La vitamine C revient à 5 µmol/L (N= 26-85 µmol/L).

Il est alors mis sous isoxan® (80 mg de vitamine C et plus de 15 autres suppléments en vitamines et minéraux) dans l'hypothèse de carences vitaminiques multiples. Sa mère lui achète des jus multivitaminés en complément.

Il récupère alors très rapidement de l'énergie et ressent moins de fatigue.

Cependant les jus et comprimés contenant également du fer, la maman se questionne sur les risques induits par la poursuite du traitement, au regard de l'hyperferritinémie associée.

VII. Discussion

A. Etude des cas cliniques

1. Discussion générale

Il convient de constater que le scorbut touche encore de nos jours tous types de milieux et tous les âges.

Pour les quatre dossiers présentés, la parité est respectée : nous avons autant d'hommes que de femmes.

Concernant les patients diagnostiqués en ville, il s'agit de patients jeunes qui ont des suivis médicaux réguliers avec une bonne relation avec leur médecin de famille. Tous ont suivi des formations scolaires classiques et connaissent les règles hygiéno-diététiques générales. Pour diverses raisons, ils ont tous bénéficié de conseils diététiques médicaux lors de leur suivi avant le diagnostic d'hypovitaminose C (douleurs abdominales, troubles du transit...). Mme V. et Mr B. sont tout à fait conscients de ne pas avoir une alimentation équilibrée.

En poussant l'interrogatoire on constate que tous ont présenté au moins une fois des gingivorragies lors du brossage dentaire, néanmoins cela reste un symptôme très fréquent dans la population.

Les symptômes sont évolutifs dans le temps, débutant fréquemment par une asthénie peu discriminante. Le diagnostic est donc souvent tardif, après avoir éliminé des diagnostics différentiels « classiques » ; il se fait majoritairement grâce aux symptômes cutanés ou muqueux.

Il est à noter que plus le médecin est sensibilisé et informé, plus la prise en charge est rapide. En effet, on constate un retard au diagnostic pour Mr R. bien que le dosage ait été fait assez tôt dans sa prise en charge, probablement en raison de la sévérité du tableau initial et des nombreux diagnostics différentiels évoqués. A contrario, avec plusieurs patients déjà diagnostiqués antérieurement à son cabinet médical, le médecin de Mme V. a rapidement émis l'hypothèse de la carence et proposé le dosage.

Les dosages faits en ville pour trois des patients ont eu lieu à leurs frais entre 40 et 60 euros. Aucun n'a refusé de les pratiquer, bien que de revenus modestes.

Trois patients sont tabagiques réguliers et le dernier fait beaucoup de sport, ces deux éléments sont associés à une consommation accrue de vitamine C.

Si l'on compare aux autres facteurs de risque les plus souvent retrouvés dans la littérature, pour les trois patients diagnostiqués en ville, aucun ne présente de maladie psychiatrique ou de trouble alimentaire général (anorexie mentale, autisme, trouble psychotique...).

Un seul patient présente un trouble des conduites alimentaires très focalisé du fait de son histoire personnelle.

Ils n'ont pas de trouble cognitif ni de déficit intellectuel, pas de trouble de mastication ou de déglutition, pas de pathologie ou chirurgie digestive, pas de difficulté financière majeure pouvant expliquer un moindre recours aux aliments riches en acide ascorbique.

Nous pouvons aussi remarquer que la préparation des repas se fait souvent en famille ou en couple, il ne s'agit pas de personnes seules ou souffrant d'isolement social. Il ne s'agit pas de patients dénutris

par ailleurs. Tous ont des IMC normaux ou dénotant un surpoids, ils n'ont pas eu de perte de poids récente.

Ce petit échantillon de patients laisse entrevoir l'importance de ne pas s'arrêter aux facteurs de risque classiques et aux a priori sur l'éducation, l'accès alimentaire ou l'aspect financier.

2. Mr R.

Mr R. est diabétique de type 1. Comme nous l'avons vu, l'acide ascorbique est un hexose, sa forme chimique est proche du glucose. Existe-t-il un lien entre la vitamine C et le diabète ? Les patients diabétiques en ont-ils des besoins accrus ?

a) Diabète

Depuis près de 40 ans, une hypothèse générale liait la vitamine C au diabète notamment via le transporteur du glucose et du déhydroascorbate. Malheureusement, jusqu'à ce jour, les explications spécifiques manquent.

Une étude de 2010 révèle que les personnes atteintes de diabète de type 2 nouvellement diagnostiquées ont des niveaux de vitamine C plus faibles que les témoins sains. (162)

Les diabétiques évitent parfois les fruits en raison de leurs effets sur la glycémie. A contrario, un turnover élevé d'acide ascorbique est rapporté chez eux, majoré en cas de plaies ou d'ulcères. (163)

De nouvelles données indiquent que l'hyperglycémie inhibe le transport in vitro et in vivo du déhydroascorbate, notamment dans les globules rouges, ces derniers étant moins déformables dans le diabète. (29) Les hématies, présentant une faible concentration de vitamine C dans le diabète, contribueraient voire provoqueraient une hypoxie microvasculaire signant la maladie vasculaire diabétique. (11)

En 2007, Afkhami-Ardekani et Shojaoddiny-Ardekani indiquent qu'une supplémentation quotidienne de 1000 mg de vitamine C peut être bénéfique pour diminuer la glycémie et les lipides chez les diabétiques de type 2, permettant d'en réduire le risque de complications. (164)

En 2012, Hoffman, Dye et Bauer concluent que le traitement antioxydant, dont l'acide ascorbique, bloque l'action de l'hyperglycémie aiguë sur la fonction endothéliale chez les adolescents atteints de diabète de type 1. (165)

Hoffman confirme cette action en 2014 et retrouve que, en conjonction avec l'euglycémie, la vitamine C restaure la fonction endothéliale chez les adultes dont le diabète est bien contrôlé. (166)

La même année, Tabatabaei-Malazy et al. effectuent une revue systématique des études traitant des effets de la supplémentation en acide ascorbique dans le diabète sucré de type 2. Leur travail soutient l'effet positif retrouvé dans la réduction de la glycémie à jeun chez les diabétiques mais pas celui de l'hémoglobine glyquée. En raison de l'insuffisance des preuves concernant la sécurité à long terme de cette supplémentation et le nombre limité d'essais observationnels contrôlés randomisés, l'utilisation chronique de la vitamine C pour ses propriétés antidiabétiques n'est pas particulièrement conseillée par les auteurs. (167)

Toujours en 2014, Montero et al. étudient dix essais randomisés et contrôlés traitant de l'utilisation de vitamines antioxydantes et concluent qu'une supplémentation prolongée en antioxydants de vitamine E et/ou C peut être efficace pour améliorer la fonction endothéliale chez les sujets diabétiques de type 2 non-obèses. (168)

Cependant, une revue de littérature de Khodaeian et al. en 2015 affirme que la seule prise de vitamine C ou vitamine E, ou leur combinaison avec d'autres antioxydants, ne peut pas améliorer la résistance à l'insuline dans le diabète. (169)

En 2016, Mason et al. relancent le débat en publiant une étude montrant que la supplémentation en vitamine C par voie orale (500 mg x 2/j) améliore le stress oxydatif du muscle squelettique pendant l'hyperinsulinémie ainsi que l'élimination du glucose par l'insuline chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Ces résultats confortent le rôle de la supplémentation comme une thérapie adjuvante potentiellement peu coûteuse, pratique et efficace dans le traitement de la résistance à l'insuline chez les personnes atteintes de diabète de type 2. (170)

Des études récentes de mi-2016 sur la culture cellulaire de J.M May montrent que in vitro la vitamine C empêche l'apoptose induite par le glucose dans l'endothélium rétinien et les péricytes, qu'elle préserve l'oxyde nitrique généré par les cellules endothéliales et qu'elle resserre la barrière de perméabilité endothéliale. Bien que ces résultats doivent être confirmés dans les études pré-cliniques chez l'animal, on pourrait penser que la vitamine C serait susceptible d'aider à retarder ou même inverser l'œdème maculaire précoce diabétique. (171)

Les recherches sur les bénéfices et les intérêts de la supplémentation en vitamine C sont encore à évaluer, notamment dans le diabète. Si d'autres études randomisées à plus grande échelle confirment ces premiers résultats, la vitamine C fera peut-être partie intégrante du traitement des diabétiques de type 1 et 2 à l'avenir.

b) Convulsions et épilepsie

Mr R. a présenté par deux fois des crises convulsives avec troubles de la conscience pendant ses prises en charge. Ce symptôme n'est pas classiquement décrit dans la maladie scorbutique et, dans la situation de Mr R., il semble que l'hypoglycémie et la prise de toxiques soient deux facteurs de risque importants à prendre en compte pour la genèse de ces troubles. Mais peut-il également y avoir une part de responsabilité du manque de vitamine C dans ses crises comitiales ?

La concentration de l'acide ascorbique dans le plasma des patients atteints d'épilepsie semble beaucoup plus faible que chez les patients non épileptiques. (172,173)

En 2002, Yamamoto et al. évaluent l'EPC-K1, qui se compose de vitamines E et C reliées par un phosphate ; l'EPC-K1 semble protéger l'oxydation des membranes neuronales et empêcher l'apparition de décharges épileptiques induites par des ions ferriques, par piégeage radicalaire. (174)

La vitamine C bloque également l'accumulation d'acides gras libres dans les neurones pendant les convulsions induites par la pilocarpine. Elle soutient une activité plus élevée de la catalase dans l'hippocampe et se comporte comme un neuromodulateur en bloquant l'efflux de calcium des cellules neuronales. (175)

En 2004, Schneider Oliveira et al. montrent qu'à doses élevées, l'ascorbate est protecteur des crises induites par le pentylènetétrazol (PTZ), tandis qu'à doses intermédiaires il potentialise la durée des épisodes convulsifs et qu'à faibles doses, il ne modifie pas ces convulsions. (176)

En 2010, González-Ramírez et al. ajoutent que la vitamine C augmente la latence avant la première crise myoclonique, clonique et tonique induite par le PTZ et diminue le pourcentage d'incidence de convulsions ainsi que le taux de mortalité chez les rats immatures. Cet effet s'explique par la production vitamino-induite de stéroïdes et d'hormones peptidiques qui ont un effet progestérone-like. Or, la progestérone et ses métabolites sont connus pour empêcher les crises. (177)

De même, l'administration d'acide ascorbique à des cobayes entraîne une diminution de l'intensité des crises et un prolongement de la période latente. Les cobayes scorbutiques montrent une période de latence raccourcie et une fréquence de convulsions plus élevée. (178)

En 2007, Ayyildiz et al. retrouvent que l'acide ascorbique a une activité neuroprotectrice contre l'activité épileptique induite par la pénicilline. (179) Selon la même équipe conduite cette fois par Yildirim en 2010, l'acide ascorbique diminuerait la fréquence moyenne et l'amplitude de l'activité épileptique induite par la pénicilline chez les rats, via son action sur l'oxyde nitrique synthase. (180)

En 2015 une étude montre que les souris avec des taux d'acide ascorbique cérébraux bas ont une activité électrique cérébrale modifiée et sont plus sensibles aux crises médicalement induites, avec une augmentation du stress oxydatif cérébral, une augmentation de la mortalité, une latence plus rapide du début de la crise et un plus grand nombre de crises. La déficience en acide ascorbique, seule, augmente la sévérité de ces crises. (181)

En 2015, Tutkun et al. étudient l'administration à long terme d'acide ascorbique sur l'épilepsie chez les rats lors d'un effort sportif. Ils ne trouvent pas de modification, dans la fréquence et l'amplitude de l'activité épileptiforme induite par la pénicilline chez les animaux non exercés. Cependant, l'administration à long terme de l'acide ascorbique présente une activité anticonvulsivante lors de l'exercice de natation modéré et de longue durée. (182)

En 2009, Santos et al. étudient les effets neuroprotecteurs de l'acide ascorbique chez les rats contre le stress oxydatif observé lors des crises induites par la pilocarpine. Le traitement antioxydant réduit de manière significative le taux de peroxydation lipidique et la teneur en nitrites ainsi que l'augmentation des activités superoxyde dismutase et catalase dans l'hippocampe des rats adultes. (183)

Il est difficile et incertain d'extrapoler des résultats obtenus in vivo chez l'animal à l'être humain ; il convient d'être prudent en l'absence d'étude randomisée bien conduite. Cependant, de nombreuses études chez l'animal sont en faveur d'un rôle non négligeable de la vitamine C dans la fréquence ou la gravité des crises convulsives. De nombreux rôles métaboliques sont déjà observés et beaucoup restent à élucider.

Dans le cas de Mr R. et au vu de ces études, nous pouvons penser que sa carence en acide ascorbique a pu favoriser voire aggraver ses crises convulsives et retarder sa récupération cognitive et psychique.

c) Troubles cognitifs et démence

Pendant la prise en charge de Mr R, la supplémentation vitaminique a rapidement et efficacement amélioré ses capacités cognitives. Nous l'avons vu précédemment : la carence en vitamine C entraîne des symptômes neuropsychiques, voire neuropsychiatriques, avec essentiellement une grande fatigue, une lassitude et des difficultés de concentration. Mais un lien ou un intérêt thérapeutique existent-ils dans les maladies chroniques comprenant des troubles cognitifs évolutifs telles que la maladie d'Alzheimer ou les démences de façon plus générale ?

Lam, Hackett et Takechi présentent, en décembre 2016, une revue de littérature dans laquelle ils concluent que de nombreuses données cliniques suggèrent des effets thérapeutiques des antioxydants sur la démence et l'atteinte cognitive ; les résultats d'études animales et in vitro appuient cette conclusion. (184)

En effet, certains travaux montrent que les concentrations ascorbiques plasmatiques sont plus faibles chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer malgré une consommation alimentaire comparable à celle des sujets témoins sains. (185,186)

Dans une étude de Rotterdam de 2002 impliquant 5395 participants, un apport élevé en vitamine C et vitamine E est significativement associé à un risque réduit de maladie d'Alzheimer et de démence. (187)

Une autre étude prospective de 2004 menée auprès de 4740 participants révèle que l'utilisation de suppléments de vitamine C et E concomitants pendant plus de 3 ans réduit significativement le risque de maladie d'Alzheimer. (188)

En 2015 un essai contrôlé randomisé dirigé par Li montre qu'une co-supplémentation de vitamine E et C avec du β -carotène améliore nettement la fonction cognitive chez les personnes âgées par ailleurs saines. (189)

Les explications de ces phénomènes sont encore discutées mais les études chez l'animal suggèrent quelques hypothèses.

Une étude chez la souris révèle que le traitement parentéral à doses élevées de vitamine C améliore l'apprentissage spatial et la mémoire sans modifier l'état rédox cérébral, l'inflammation ni l'amylose. Le mode d'action semble se faire par la modulation des neurotransmetteurs chez ces souris. (190)

La vitamine C semble entraver la progression de la maladie d'Alzheimer en empêchant l'oligomérisation des peptides β -amyloïdes. (191) Elle améliore le niveau de la superoxyde dismutase ; celle-ci abaisse le stress oxydatif et les lésions cérébrales (192,193) et inverse l'hyperglycémie médiée par les perturbations de la barrière hémato encéphalique (BHE). (194)

D'autres études suggèrent que les vitamines antioxydantes préservent la fonction et la structure de la BHE.

Kook et al. en 2014, rapportent que la supplémentation avec des doses élevées de vitamine C réduit les plaques de dépôts amyloïdes dans le cortex et l'hippocampe de souris en maintenant l'intégrité de la BHE et en diminuant l'altération mitochondriale. (195)

Lin et al. confirment que la vitamine C empêche la perturbation de la BHE en régulant à la hausse l'expression des protéines de jonction serrées, l'occludine et la claudine-5 chez le rat.

(196) Ainsi, dans des situations d'accident vasculaire cérébral et d'ischémie cérébrale, la vitamine C réduit significativement la perméabilité de la BHE (197) et atténue l'œdème et la perte neuronale chez le rat. (198)

De nombreux éléments incitent à penser que la vitamine C pourrait jouer un rôle dans l'évolution de maladies cognitives chroniques telles que la maladie d'Alzheimer ou les démences. Cependant, certains aspects méritent d'être étudiés chez l'Homme car ils pourraient offrir des perspectives thérapeutiques intéressantes, dans des situations où actuellement elles sont soit rares soit peu efficaces.

3. Mme C.

La situation de Mme C. est remarquable, tant dans le suivi que dans ses particularités.

Son premier dosage de vitamine C n'a pas retrouvé un taux sanguin très bas malgré des symptômes très évocateurs d'une carence marquée et l'élimination des diagnostics différentiels.

De fait, les taux sanguins reflètent partiellement le pool total. Les taux tissulaires, cellulaires ou aux sites enzymatiques stratégiques peuvent être insuffisants avec des concentrations sériques normales.

De plus, du fait de l'absence de stockage, l'ascorbémie n'est que le reflet des apports récents : une carence antérieure et de durée suffisamment longue peut en avoir généré les symptômes.

Il est donc important de garder un regard critique sur les valeurs brutes obtenues.

a) AINS

Comme nous l'avons vu dans sa description clinique, Mme C. consomme beaucoup d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en automédication pour ses migraines fréquentes. Quelles sont les interactions entre l'acide ascorbique et les anti-inflammatoires ?

L'acide acétylsalicylique est l'anti-inflammatoire le plus étudié. Nous le prendrons comme référence.

L'acide acétylsalicylique (ASA) produit une augmentation marquée de la peroxydation lipidique et de l'activité myéloperoxydase. Ceci entraîne des érosions muqueuses gastroduodénales.

Comme nous l'avons vu précédemment in vitro, l'acide ascorbique possède des qualités protectrices vis-à-vis de ces effets. Des études endoscopiques confirment que les lésions et microhémorragies gastroduodénales (199,200) liées à la prise d'aspirine sont parfois réduites grâce à la prise combinée d'acide ascorbique. La vitamine C a aussi un rôle bénéfique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. L'ajout de vitamine C atténue donc considérablement les dommages gastriques et inverse, dans une certaine mesure, les effets de l'ASA. (201)

Certes, il convient d'éviter les carences ; mais nous pensons également que la supplémentation vitaminique aurait pu bénéficier à Mme C. et prévenir la survenue de son hématémèse, favorisée par la prise régulière d'anti-inflammatoires.

A contrario, quel est l'effet de l'ASA sur la vitamine C ? Aucune interaction n'est stipulée dans la base de données des médicaments. La consommation répétée d'anti-inflammatoires a-t-elle pu avoir des conséquences sur les taux d'acide ascorbique de Mme C. ? Qu'en est-il de l'absorption et des concentrations en acide ascorbique lors de la prise d'aspirine ?

Dès les années 80, les essais chez le cobaye ont montré que l'aspirine altère l'absorption gastro-intestinale de l'acide ascorbique. (202)

En 1985, Johansson et Akesson concluent que l'acide acétylsalicylique interagit avec l'excrétion urinaire mais sans affecter l'acide ascorbique plasmatique. (203)

Dans l'étude prospective, randomisée de Schulz en 2004, effectuée chez des sujets sains, l'acide acétylsalicylique réduisait les concentrations d'acide ascorbique dans la muqueuse gastrique et dans le plasma, alors que la prise concomitante d'acide ascorbique et d'aspirine aidait à atténuer cette diminution. (204)

En 2015, selon Sequeira et al., l'acide ascorbique n'empêche pas l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par l'aspirine ; mais ces deux agents l'augmentent de façon similaire par des voies différentes. (205)

Ces données n'apparaissent probablement pas dans les bases de données générales, les études restant rares. Il convient de rester vigilant sur le fait que l'acide acétylsalicylique n'est qu'un exemple d'anti inflammatoire. Nous pouvons néanmoins suspecter que la prise régulière d'anti-inflammatoires chez Mme C. a pu agir de concert avec un manque d'apport en vitamine C pour aboutir à des concentrations d'acide ascorbique basses.

b) Migraine

Des études épidémiologiques retrouvent un risque accru de développer un syndrome douloureux régional complexe (anciennement algoneurodystrophie) chez les migraineux et les patients souffrant d'asthme et de maladies intestinales inflammatoires. (206)

Ces situations médicales, apparemment différentes, semblent liées par une pathophysiologie partagée impliquant une inflammation neurogène, dans laquelle la libération de neuropeptides tels que la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine produisent des espèces réactives d'oxygène (DRO) induisant à leur tour des lésions tissulaires et des dysfonctions micro vasculaires. (207)
Des niveaux importants de ces produits se retrouvent à la fois chez les patients avec un SDRC et les patients migraineux. (208,209)

Après des blessures du poignet ou de la cheville, l'administration de vitamine C à des doses de 200 à 1500 mg par jour pendant une durée allant jusqu'à 50 jours réduit significativement l'incidence du SDRC ; elle peut donc se justifier en prévention de ce syndrome. (210–214)
Il est très probable que la vitamine C nettoie les DRO produites lors de l'inflammation neurogène dès le début du SDRC. Avec son action sur les prostaglandines, il semble logique de supposer que la vitamine C puisse également moduler les effets de l'inflammation neurogène et des DRO dans la migraine.

À ce jour, l'efficacité de la vitamine C en prophylaxie de la migraine n'est pas étudiée en essai randomisé contrôlé. Seuls un petit essai non randomisé utilisant une combinaison d'antioxydants dont 60 mg de vitamine C (215) et un essai randomisé contrôlé (216) utilisant la vitamine E révèlent des résultats positifs sur la migraine.

Si, sur des bases physiopathologiques communes, on peut rapprocher la migraine d'un « SDRC cérébral », avec l'inflammation neurogène et la génération de DRO, nous pouvons également penser que la vitamine C agit tel un agent prophylactique contre la migraine. De même, en cas de survenue de fracture, Mme C. pourrait éventuellement bénéficier d'un traitement préventif du SDRC par une supplémentation précoce en vitamine C.

c) Fertilité féminine

Durant la prise en charge de son désir de grossesse, Mme C. s'est vue diagnostiquer une endométriose puis une insuffisance lutéale. Existe-t-il un lien avec son hypovitaminose ?

Les tissus endocriniens féminins, tels la thèque interne, la granulosa, le liquide folliculaire (217) et le compartiment lutéal ovarien, accumulent des concentrations élevées d'acide ascorbique. La synthèse du collagène y est nécessaire au remodelage tissulaire participant à la croissance folliculaire, à l'ovulation et au développement du corps jaune. (218)

De fait, les cobayes scorbutiques sont anovulatoires et montrent une atrophie ovarienne, une dégénérescence des follicules, une défaillance de l'implantation ainsi qu'une augmentation des avortements spontanés.

Le stress oxydatif déclenche l'apoptose dans la majorité des cellules germinales ovariennes et même dans les ovocytes ovulés. Il détériore la qualité des ovocytes dans le liquide folliculaire et diminue les résultats de la reproduction. (219) L'ajout d'acide ascorbique dans le milieu de follicules en culture réduit cette apoptose. (220)

Les femmes avec une infertilité inexplicée ont, dans leur liquide péritonéal, des niveaux plus élevés d'espèces d'oxygène réactif. (221) Le liquide péritonéal diffuse dans l'environnement tubaire ; ses composants peuvent affecter le transport du sperme et la survie des spermatozoïdes qui sont très sensibles aux dommages oxydatifs. (222) Cependant, il n'est pas constaté de baisse de l'état antioxydant total du liquide péritonéal des patientes atteintes d'endométriose ou d'infertilité tubaire. (223)

L'acide ascorbique de l'ovaire est sous contrôle endocrine. Dans le follicule pré ovulatoire, il diminue rapidement en cas de pic de LH, d'ACTH, ou de prostaglandines (224) entraînant une stimulation de la stéroïdogénèse. (35) Un déficit en ascorbate inhibe l'action de la LH et bloque la stéroïdogénèse. (225)

D'un point de vue clinique, rares sont les études concernant le lien entre apports en vitamine C seule et la fertilité féminine. La plupart étudient les effets conjoints de multiples suppléments vitaminiques à divers dosages. (226)

En 2002, Griesinger et al. conduisent une étude prospective randomisée versus placebo évaluant la supplémentation en vitamine C pendant la phase lutéale chez 620 femmes en cours de protocole par FIV. Ils ne montrent aucune amélioration du nombre de grossesses cliniques ou des taux d'implantation. (218)

Cependant, deux études prospectives de moindre envergure montrent que la supplémentation orale en vitamine C peut induire une augmentation des taux de grossesse. Crha et al., en 2003, retrouvent des taux plus élevés d'acide ascorbique dans les follicules après supplémentation chez 76 patientes en cours de traitement FIV. (227) La même année, l'étude de cohorte avec groupe témoin réalisée par Hemni et al., chez 150 patientes montre, en plus, une augmentation des niveaux de progestérone et une amélioration des défauts de la phase lutéale. (228)

En 2016, Mumford et al. confirment que les taux d'acide ascorbique sont associés à une augmentation de la progestérone, de l'oestradiol et une baisse de la FSH, probablement par rétrocontrôle. (229)

De nombreux arguments plaident en faveur du rôle positif de l'acide ascorbique dans le bon fonctionnement de l'appareil génital féminin. Dans le cas de Mme C. il est possible qu'une carence chronique marquée ait altéré son tissu ovarien et abaissé sa fertilité. Cependant, il ne s'agit que d'une supposition extrapolée à partir d'études in vitro et sur animaux. En effet, peu d'études cliniques justifient, à ce jour, de l'utilité d'une supplémentation chez les patientes infertiles.

d) Fertilité masculine

Peut-il également y avoir des répercussions sur la fertilité masculine ? Pourrait-il y avoir un intérêt à proposer au compagnon de Mme C. une supplémentation afin de faciliter leur fécondation in vitro ?

Les effets de la vitamine C sur le sperme ont fait l'objet de nombreuses études approfondies.

La vitamine C peut être trouvée en concentrations élevées dans le liquide séminal. Dans des conditions physiologiques, le sperme contient de petites quantités de ROS qui sont nécessaires à la fécondation. Cependant, la membrane du spermatozoïde humain, riche en acides gras insaturés, est constamment soumise à ce stress oxydatif qui peut affecter sa capacité de fertilisation.

Une augmentation de la production de ROS, sans augmentation associée des systèmes de piégeage, entraîne des dommages per oxydatifs de la membrane du spermatozoïde et la perte de l'intégrité de l'ADN. S'ensuivent une population de spermatozoïdes génétiquement défectueux, une mortalité cellulaire et donc une fertilité réduite.

En évitant ces dommages oxydatifs par la supplémentation vitaminique, peut-on favoriser une meilleure formation des spermatozoïdes et une fertilité accrue ?

De nombreuses études incluant de la vitamine C, souvent à petites échelles, ont été conduites in vitro et in vivo depuis les années 80. Si les effets in vitro des premières études sont très globalement favorables, les effets in vivo sont plus contrastés.

En 2016, Ahmadi et al. publient une revue de littérature des études randomisées de 2004 à 2015 sur les suppléments en antioxydants et les paramètres du sperme. (230)

La combinaison de la vitamine E et de la vitamine C ne montre aucune amélioration dans le nombre ni la motilité des spermatozoïdes, mais réduit les dommages sur l'ADN des gamètes.

L'ensemble des études examinant l'effet de plusieurs antioxydants dans une supplémentation montre une amélioration des paramètres du sperme après la thérapie. L'administration de suppléments comme la L-carnitine, le sélénium, la vitamine C et la vitamine E peut entraîner une amélioration de la concentration, de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes, et parfois l'intégrité de l'ADN. (230)

Restent à déterminer précisément les composés antioxydants appropriés ainsi que leur dose en fonction des pratiques cliniques.

De futures études pourraient, dans leur conception, comporter le taux de grossesse en tant que résultat primaire.

Peu d'études ont testé in vivo le rôle de la vitamine C seule. Il est donc difficile de conclure sur l'intérêt d'une supplémentation particulière.

Urman et Oktem précisent, dans leur revue de littérature de 2014, que les suppléments nutritionnels et médicamenteux sont largement utilisés par les couples stériles. Attention cependant aux effets apparemment bénins de ces compléments. (231)

A ce jour, peu d'études fiables permettent de trancher en faveur ou non de la supplémentation. Il s'agit souvent d'associations d'antioxydants et non de vitamine C seule. Des études randomisées bien conçues semblent nécessaires en raison de la popularité et de la consommation toujours croissante de ces suppléments par les couples infertiles.

e) *Supplémentation chez la femme enceinte*

L'hypothèse avancée sur le bénéfice d'une supplémentation en acide ascorbique chez la femme enceinte concerne le rôle du collagène dans les tissus et les vaisseaux potentiellement responsables d'une rupture prématurée des membranes et de l'induction de l'affaiblissement de la membrane fœtale par les DRO. (30)

Des suppléments en vitamine C peuvent-ils éviter ou diminuer les complications de la grossesse ?

L'OMS s'appuie sur une revue de littérature de Alice Rumbold and co. faite en 2015. Celle-ci a porté sur 29 études incluant 24300 femmes enceintes de 17 pays différents. La dose quotidienne de vitamine C était de 1000 mg pour 15 études.(124)

Une réduction relative de 36% des décollements placentaires chez les femmes supplémentées dans 8 études, soit pour 15700 femmes, est retrouvée. Cependant, ce résultat peut-il être corrélé à la prise de vitamine C, la plupart des femmes étant également supplémentées en vitamine E ?

Une réduction du risque de rupture des membranes (prématurée ou à terme) chez les femmes supplémentées uniquement par la vitamine C et un risque accru chez les femmes ayant reçu une association vitamine C-vitamine E sont retrouvés.

Seule une étude a recensé une augmentation des douleurs abdominales lors de la prise quotidienne de vitamine C suggérant de possibles dommages associés à la supplémentation.

Au vu des études actuelles, absorber des suppléments de vitamine C ne contribue pas à prévenir les principales complications de la grossesse que sont la pré éclampsie, la mortalité néonatale, la prématurité ou les bébés de faible poids.

Actuellement, l'OMS ne recommande donc pas de supplémentation en vitamine C dans le cadre de la grossesse. (124)

Une méta analyse de Balogun et al. en 2016 confirme ces données. Entre les femmes recevant la vitamine C avec la vitamine E, ou toute autre combinaison de vitamine C, et celles prenant un placebo ou des suppléments sans vitamine C, aucune différence n'est retrouvée dans le risque de perte foetale (18 949 femmes), de fausses couches précoces ou tardives (13 346 femmes), de mortalité à la naissance (21 442 femmes) ou des effets indésirables de la supplémentation en vitamine (739 femmes). (232)

Récemment, Juhl et al.suggèrent que l'hypovitaminose C chez les femmes diabétiques de type 1 est associée à un risque accru de complications de la grossesse.(233)

Mais, dans la majorité des études, seuls l'apport ou la supplémentation sont rapportés, sans dosage de la vitamine C. Or, du fait du caractère sigmoïde de la courbe dose-concentration il est légitime de penser que l'efficacité puisse différer selon la concentration initiale et la proximité du seuil.

Ainsi, une population de femmes ayant une concentration de vitamine C de départ basse peut ressentir un franc bénéfice alors qu'une population bien nourrie, au seuil de concentration maximal, n'en ressentira pas nécessairement les mêmes effets...

4. Mme V.

a) Génétique

Nous pouvons observer, au vu de ces différents dossiers que le scorbut peut toucher tous types de patients. Mais peut-il y avoir des différences liées à la génétique ? Existe-t-il des gènes favorisant ou au contraire protecteurs ?

La coexistence de plusieurs allèles au sein d'une même population crée des caractères phénotypiques différents et donc le polymorphisme génétique.

Ces polymorphismes d'allèles peuvent modifier la séquence d'acides aminés du produit protéique (polymorphismes non synonymes), ou être situés dans d'autres sites, comme les introns, le promoteur ou les régions inter géniques.

Les polymorphismes non-synonymes sont plus susceptibles de changer la fonction de la protéine SVCT, pouvant se refléter dans la modification de la physiologie de la vitamine C.

Cependant, même les polymorphismes qui ne changent pas la séquence d'acides aminés du produit protéique peuvent conduire à un changement fonctionnel *in vivo*. En effet, la différence dans la séquence d'ADN peut avoir de nombreux effets, y compris influencer l'activité du promoteur ou la stabilité de l'ARN messager.

(1) Les transporteurs SVCT 1 et 2

Plusieurs polymorphismes variant d'un seul nucléotide (SNP) sont décrits pour les transporteurs SVCT 1 et 2.

Plusieurs SNP trouvés dans le gène SVCT1 humain semblent entraîner des concentrations faibles de vitamine C, en réduisant la réabsorption rénale de vitamine C. (234,235) Des études sur la population montrent une réduction de la concentration plasmatique de vitamine C chez les sujets présentant certains polymorphismes spécifiques de SVCT1, bien que ces réductions soient inférieures à celles prédites par la modélisation pharmacocinétique. (236) D'autres études montrent que des polymorphismes de SVCT1 réduisent significativement la concentration en vitamine C à jeun à l'état d'équilibre, à des doses de 30 à 2500 mg par jour (234). Chez les personnes consommant peu de vitamine C, de tels polymorphismes dans SVCT1 et SVCT2 sont associés à des concentrations faibles en vitamine C dans le cristallin et l'humeur aqueuse. (237)

Le gène SVCT2 héberge beaucoup plus de SNP (plus de 2000) que le gène SVCT1, mais ce sont pour la plupart des SNP synonymes. (238) Le SVCT2, peut-être moins tolérant aux changements dans sa séquence d'acides aminés, aurait une importance critique pour le transport de la vitamine C dans une grande variété de cellules (239), phénomène confirmé par la létalité à la naissance des souris knockout SVCT2 (240).

Un lien semble aussi exister entre certaines maladies et certains polymorphismes.

Une association est observée entre deux SNP de SVCT2 et l'adénocarcinome colorectal avancé, mais les adénomes colorectaux ne sont pas associés aux SNP communs de SVCT1. (241) Dans d'autres études, des variations de SVCT1 et SVCT2 confèrent un risque accru de maladie de Crohn (242), de cancer de la vessie invasive aux muscles (243), de cancer gastrique (63) et de lymphome non hodgkinien. (244)

Des mutations récurrentes dans le facteur d'épissage SF3B1 sont identifiées dans la leucémie lymphocytaire chronique, le mélanome uvéal, ainsi que d'autres cancers. (245) Le mutant SF3B1 provoque un SVCT2 tronqué, probablement non fonctionnel, qui peut entraîner une carence intracellulaire de l'ascorbate dans les cellules cancéreuses. (245)

Ces études suggèrent que la variation de la disponibilité en ascorbate due à des transporteurs altérés pourrait contribuer à la pathogenèse du cancer. (59)

Cependant dans ces études d'association, aucune mesure sanguine, tissulaire ou urinaire de vitamine C n'est rapportée. Il est donc difficile d'attribuer avec certitude les résultats aux altérations de la physiologie de la vitamine C. (239)

A l'inverse, une méta-analyse regroupant plus de 18 000 patients ne trouve aucune relation entre les SNP de SVCT1 et les paramètres métaboliques qui contribuent au risque de maladie cardiovasculaire. (246)

Actuellement, la signification clinique et physiologique des polymorphismes intronic et exonic de SVCT est inconnue.

(2) L'haptoglobine

Cahill et El-Sohemyl rapportent que l'haptoglobine, protéine de liaison à l'hémoglobine, présente des propriétés antioxydantes et un polymorphisme commun consistant en 2 allèles structurellement différents : Hp1 et Hp2. Hp2 a une capacité à inhiber l'oxydation et l'appauvrissement en vitamine C inférieure à celle de Hp1. Leurs résultats suggèrent que la plus grande capacité antioxydante de Hp1 pourrait épargner l'acide ascorbique sérique. (247)

(3) La glutathion S-transférase

Selon Cahill et al. dans une étude de 2009, les individus avec des génotypes particuliers de glutathion transférase auraient un risque majoré de carence s'ils ne répondent pas aux recommandations d'apport en vitamine C. Cependant l'apport recommandé de vitamine C protègerait contre la carence en acide ascorbique sérique, quel que soit le génotype. (248)

Nous ne sommes donc pas égaux devant le risque de scorbut. Notre génétique, via divers facteurs, influence nos concentrations sériques et tissulaires en vitamine C, et ce, indépendamment de nos apports alimentaires. A l'avenir il se peut que les recommandations varient selon les facteurs génétiques, à l'instar des thérapeutiques anti-cancéreuses.

b) Troubles visuels

Le cristallin contient des concentrations élevées de vitamine C et d'autres antioxydants. Les protéines oxydées peuvent s'accumuler et précipiter, produisant des lésions de cataracte.

Mais la supplémentation en vitamine C peut-elle avoir un impact sur la survenue ou l'évolution des maladies oculaires ?

(1) Cataracte

Les études concernant les effets de la vitamine C sur la cataracte sont souvent contradictoires.

En 2001, dans l'étude AREDS contre placebo, des personnes âgées reçoivent des suppléments de 500 mg de vitamine C, 400 UI de vitamine E et 15 mg de bêta-carotène pendant une moyenne de 6,3 ans. Il n'est pas retrouvé de risque significativement plus faible de développer une cataracte ou une progression de la cataracte. (249) L'étude AREDS2, qui teste également des formulations contenant 500 mg de vitamine C, confirme ces résultats. (250) Cependant dans ces études américaines où l'automédication est plus fréquente, on estime que les deux tiers des participants prenaient déjà des multivitamines contenant de la vitamine C.

Une étude de 2010, retrouve même que l'utilisation de suppléments de vitamine C peut être associée à un risque 25% plus élevé de développer une cataracte liée à l'âge chez une cohorte de 24 593 femmes suédoises âgées de 49 à 83 ans. (251) Ces résultats s'appliquent aux participants à l'étude qui prennent des suppléments de vitamine C relativement élevés (environ 1 000 mg/jour) et non à ceux qui prennent des multivitamines en contenant sensiblement moins (environ 60 mg/jour).

L'analyse Cochrane, publiée en 2012, conclut à l'absence d'intérêt d'une supplémentation en vitamines antioxydantes (bêta-carotène, vitamine C et vitamine A) pour prévenir ou ralentir la progression de la cataracte. (252)

Cependant, d'autres études prospectives et méta analyses ne soutiennent pas ces résultats et penchent en faveur d'une supplémentation.

En 2002, Chylack et al. mettent en évidence un ralentissement de la progression de la cataracte sur trois ans dans un groupe de patients recevant 750 mg de vitamine C, 600 mg de vitamine E et 18 mg de bêta-carotène. (253)

En 2014, Zhao et al. mènent une revue systématique et une méta-analyse des résultats. Ceux-ci montrent que les suppléments multi vitaminiques et minéraux ont un effet bénéfique significatif en diminuant le risque de cataracte nucléaire. (254)

Dernièrement en 2016, Wei et al. confirment dans leur méta analyse qu'une augmentation de la consommation de vitamine C et de l'ascorbate sérique semble être inversement associée au risque de cataracte. Ils proposent que la consommation de vitamine C soit préconisée pour la prévention primaire de la cataracte. (255)

Tout comme les femmes enceintes, comparer les concentrations en ascorbate plutôt que des apports en vitamine C serait probablement plus pertinent car elles sont plus représentatives du potentiel enzymatique et antioxydatif de la vitamine C.

(2) Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Bien que la recherche n'ait pas montré que les antioxydants jouent un rôle dans le développement de la DMLA, certaines preuves suggèrent qu'ils pourraient aider à en ralentir la progression.

En effet, le stress oxydatif semble altérer les photorécepteurs, l'épithélium pigmentaire rétinien, la membrane de Bruch et les structures choroïdiennes, et conduire aux changements pathognomoniques de la maladie. (256)

En 1994, la Eye Disease Control Study rapporte que les niveaux plasmatiques inférieurs de la vitamine C sont liés à un risque accru de DMLA, mais que les concentrations plasmatiques élevées ne sont pas protectrices. (257) En accord avec ces résultats, de nombreux autres essais ne retrouvent pas d'association claire entre l'apport de vitamine C, ou l'utilisation de suppléments, et le risque de DMLA. (133,258–260) Cela vaut également pour la Beaver Dam Eye Study (261) et la Blue Mountains Eye Study (262) où aucun effet bénéfique de la vitamine C n'est constaté.

Dans l'étude sur les maladies oculaires liées à l'âge 1 et 2 (AREDS1 et 2), la supplémentation nutritionnelle par un ensemble d'antioxydants associés à du zinc semble réduire le risque de conversion de la DMLA précoce en DMLA tardive. Mais les effets individuels de chacun de ces composants ne peuvent pas être évalués. (250)

L'une des rares études signalant une relation entre la vitamine C et la DMLA, publiée par Simonelli et ses collègues, rapporte que, en fin d'évolution de la DMLA, les niveaux de vitamine C sont plus faibles en comparaison avec les patients atteints de DMLA précoce. (263)

En 2005, une étude de cohorte des Pays-Bas révèle que les adultes âgés de 55 ans ou plus qui ont des apports alimentaires élevés d'antioxydants (vitamine C, bêta-carotène, zinc et vitamine E) ont un risque réduit de DMLA. (264)

Dans une revue de littérature de 2012, Evans et Lawrenson retrouvent que des suppléments vitaminiques et minéraux antioxydants peuvent ralentir la progression de la DMLA dans une population américaine relativement bien nourrie. Cependant on ignore si ces résultats sont généralisables ; ils soulignent par ailleurs l'absence d'un rôle clair de la vitamine C sur la prévention primaire de la DMLA. (265)

Ainsi, il semble que les antioxydants soient utiles dans la prévention de l'évolution de la DMLA mais le rôle propre de la vitamine C n'est pas du tout évident. D'autres études sont nécessaires pour l'évaluer.

Ainsi, de nombreuses recherches sont en cours. Récemment, l'étude de Chen et al. montre un effet bénéfique de l'acide ascorbique sur la prolifération des cellules souches progénitrices épithéliales de la cornée et accélère la guérison des plaies épithéliales dans la cornée. (266)

5. Mr B.

Comme dans la situation de Mme C., le premier dosage de vitamine C en début d'adolescence n'a pas retrouvé de carence. Malgré l'absence de données chiffrées dans le dossier, les symptômes semblent là encore très évocateurs.

De même qu'il existe des particularités génétiques, d'autres pathologies semblent prédisposer aux carences en acide ascorbique.

a) Hyperferritinémie et hémochromatose

L'étude de la famine européenne de 1845-1848 permet d'avoir un autre regard sur le fait que le scorbut soit exclusivement un trouble nutritionnel.

Delanghe et al. pensent que les polymorphismes génétiques du gène de l'hémochromatose (HFE) et de l'haptoglobine peuvent expliquer la variabilité géographique de la mortalité lors de cette période.

L'hémochromatose héréditaire est un trouble génétique avec mutations dans le gène HFE, caractérisé par une surcharge en fer, une stabilité réduite de la vitamine C et une atteinte majoritaire des hommes. Les Irlandais ont la fréquence la plus élevée du monde de la mutation C282Y. Leur métabolisme particulier du fer aide à comprendre l'ampleur de la catastrophe et la surreprésentation observée des squelettes masculins atteints de scorbut. Le nombre relatif de victimes du scorbut correspond à la fréquence du polymorphisme de l'haptoglobine Hp 2. (267)

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'en plus de ses difficultés d'apport, Mr B. soit génétiquement prédisposé à être plus fragile vis-à-vis d'une carence en vitamine C du fait de son hyperferritinémie non encore étiquetée.

b) Fissures palmaires

Les symptômes palmaires décrits par Mr B. l'ont incité à consulter et ont amené au diagnostic de carence en vitamine C. Ils ne sont cependant pas typiques du scorbut, puisqu'étiquetés « dyshidrose palmo-plantaire ».

Dans la littérature il est récemment décrit, chez une patiente de 48 ans, atteinte de scorbut dans un contexte d'anorexie mentale, des signes cutanéomuqueux inhabituels dont des fissures palmo-plantaire. (268)

Ce fait, certes, anecdotique ne permet pas de conclure avec certitude de l'origine de ces fissures, mais il confirme la difficulté diagnostique en présence de symptômes atypiques.

c) Fatigue

La supplémentation en vitamine C est efficace sur la sensation de lassitude et de fatigue d'un patient carencé. Une des indications habituelles de la supplémentation, dans les bases de données des médicaments, est l'état de fatigue. Mais est-ce vraiment efficace quand le patient a des apports réguliers satisfaisants ?

Les études traitant de la fatigue de façon générale sont rares et datent pour la plupart des années 1950 à 1970. A cette époque les techniques de dosage n'étaient pas réellement fiables et les valeurs souvent erronées.

De nos jours, rares sont les protocoles de recherches étudiant la fatigue en tant que ressenti chez des patients bien portant par ailleurs. Le plus souvent il s'agit soit, de l'évaluation du stress oxydatif en rapport avec la fatigue musculaire, ce qui est hors de propos ici, soit de l'asthénie dans un contexte de maladies chroniques ou aiguës, telles que les néoplasies, les maladies hépatiques ou rénales.

En 1975, une étude rapporte que de fortes doses de vitamine C (4000 mg) ont un effet sur l'EEG de 18 hommes adolescents humains en bonne santé, alors que 50 mg sont sans effet sur l'EEG. (269)

En 2003, Prince et al. évaluent la fatigue chez des patients atteints de cirrhose biliaire primaire, supplémentés oralement avec de multiples antioxydants dont 150 mg d'acide ascorbique. Aucun bénéfice n'est démontré. (270)

En 2007, Yeom, Jung et Song obtiennent une baisse de la sensation de fatigue chez des patients atteints de cancer en phase terminale, sous chimiothérapie, après l'administration intraveineuse de 10 g de vitamine C deux fois en 3 jours et une prise orale quotidienne de 4 g de vitamine C pendant une semaine. (271)

Suh et al. en 2012 montrent que la vitamine C intraveineuse à très forte dose (10 g) réduit la fatigue de 140 employés de bureau sains pendant une journée. Cet effet, suite à l'injection de vitamine C, est retrouvé chez les sujets dont le taux de vitamine C est initialement bas mais non chez ceux dont le taux initial est plus élevé. (272)

En 2013, Huck et al. évaluent que 500 mg de vitamine C diminuent la sensation de fatigue générale à l'effort chez des patients obèses en perte de poids. (273)

Peu d'études sont réellement informatives. Toutefois, si la vitamine C peut avoir un effet bénéfique sur la fatigue, ce sera probablement avec des doses très élevées, par voie intraveineuses et/ou chez des patients ayant des taux bas de vitamine C ou des besoins accrus, comme dans les maladies chroniques.

d) Troubles du sommeil

Mr B. a souffert de difficultés d'endormissement. Dans la population générale, ce trouble, souvent multi factoriel, est facilement attribué à la prise vespérale de vitamine. Sur les notices d'information des suppléments en vitamine C, l'ingestion le soir est d'ailleurs déconseillée. Mais cela est-il prouvé ? Devait-on prévenir Mr B. que la supplémentation allait aggraver ses troubles du sommeil ?

Des données transversales des grandes enquêtes nationales américaines NHANES ont été étudiées secondairement.

Elles révèlent pour NHANES 2005-2006 une association entre des taux de vitamine C bas et des troubles du sommeil. (274)

NHANES 2007-08 montre qu'un sommeil décrit comme non réparateur est associé avec des apports plus faibles en vitamine C. (275)

Seuls, Lichstein et al. en 2007, évaluent que l'utilisation de multivitamines est associée à un sommeil perturbé par un plus grand nombre d'éveils nocturnes et d'insomnies chez 519 personnes issus d'une vaste enquête épidémiologique. (276)

En 2015, Kurotani et al. retrouvent une diminution de la prévalence des difficultés à l'endormissement, au moins une fois par semaine, chez des travailleurs japonais ayant une consommation élevée de légumes, champignons, pommes de terre, algues marines, soja et œufs. (277)

L'étude de Cheng et al. de 2016 retrouve, chez les hommes, une association entre l'insomnie et une consommation réduite de légumes. (278)

Les études plaident donc en majorité en faveur de troubles du sommeil en cas de taux ou d'apports en vitamine C insuffisants et non en cas de supplémentation. Craindre des troubles du sommeil en cas de suppléments semble d'autant plus injustifié s'il y a carence !

B. Rencontres avec des spécialistes

1. Rencontre avec une diététicienne

Dans le cadre de ce travail, j'ai rencontré Audrey MERCERON, diététicienne libérale à La Roche sur Yon.

L'échange a été riche d'informations. Les références utilisées et enseignées aux diététiciens sont celles de l'OMS et surtout les études (INCA) et les recommandations de l'Anses. La table de composition nutritionnelle Ciqual est régulièrement consultée.

a) INCA 2

L'*Etude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires* INCA2 entre 2006-2007 retrouve que les apports moyens en vitamine C dans la population française sont de 77 mg/j chez les enfants de 3 à 17 ans et de 93 mg/j chez les adultes de 18 à 79 ans. Ces apports ne sont pas différents entre la population féminine et masculine.

Chez les adultes, la principale source d'apport en vitamine C est assurée par les fruits (27%), puis les légumes (hors pommes de terre) (22%), à égalité avec les boissons fraîches sans alcool (essentiellement les jus de fruits) (22%).

Chez les enfants, les boissons fraîches sans alcool (essentiellement les jus de fruits) (37%) constituent la principale source d'apport en vitamine C, suivies des fruits (17%), puis des légumes (hors pommes de terre) (14%). (111)

Une grande variété d'aliments, tels que les oranges, les citrons, le chou, le brocoli, les tomates et les pommes de terre sont riches en acide ascorbique et de nombreux aliments préparés sont maintenant fortifiés avec de la vitamine C synthétique.

INCA 3 a débuté en janvier 2015. Elle inclut des enfants de la naissance à 3 ans et se terminera mi 2017.

b) *Table de composition nutritionnelle Ciqual 2016*

La table de composition nutritionnelle Ciqual 2016 est publiée par l'Anses ; elle étudie de nombreux aliments et leur teneur en différents vitamines, minéraux, protéines, calories ou cendres.

Ces tables peuvent être présentées selon le type d'aliment, la catégorie, le type de nutriment, rangée par ordre croissant ou décroissant de teneur. Les valeurs moyennes sur les aliments prélevés sont retranscrites, ainsi que les plus hautes et les plus basses valeurs obtenues.

Les valeurs pour la vitamine C sont exprimées en mg pour 100 g d'aliment.

Tableau 19 : Les 20 aliments les plus riches en vitamine C selon la table Ciqual 2016 avec leur teneur moyenne, minimale et maximale et catégorie (en mg/100g)

Classement par teneur	Aliment	Teneur moyenne (mg)	maximale (mg)	minimale (mg)	Catégorie d'aliment
1	Guacamole, préemballé	359	0.5		Sauces salées
2	Goyave, pulpe, crue	228	173	283	Fruits crus
3	Poivron jaune, cru	184			Légumes crus
4	Cassis, cru	181	113	255	Fruits crus
5	Persil, frais	177	89	358	Aromates frais
6	Thym, frais	160			Aromates frais
7	Poivron rouge, cru	159	1	210	Légumes crus
8	Piment, cru	155	44.8	245	Légumes crus
9	Raifort, cru	152	102	260	Aromates frais
10	Chou frisé, cru	145	104	262	Légumes crus
11	Persil, séché	137	125	149	Aromates séchés
12	Citron, zeste, cru	129			Fruits crus
13	Poivron, vert, jaune ou rouge, cru	121	0.5		Légumes crus
14	Poivron rouge, appertisé, égoutté	109	46.5	171	Légumes cuits
15	Brocoli, cru	106	85.2	121	Légumes crus
16	Chou de Bruxelles, cru	103	85	158	Légumes crus
17	Tomate, séchée, à l'huile	102			Légumes séchés ou déshydratés
18	Ascophylle noueux ou goémon noir (<i>Ascophyllum nodosum</i>), séché ou déshydraté	94.8	0.21	239	Algues, séchées ou déshydratées
19	Kiwi, pulpe et graines, cru	92.7	77.4	118	Fruits crus
20	Poivron vert, cru	92.2	64.8	134	Légumes crus

1) Les fruits

Les tableaux ci-dessous montrent les teneurs en vitamine C des abricots et pêches en fonction de leur mode de conservation. Les valeurs minimales et maximales sont consultables sur le site de l'Anses.

<i>Tableau 20 : Teneur en vitamine C de 100 g d'abricot selon son mode de conservation (en mg) selon la table Ciquel 2016</i>		<i>Tableau 21 : Teneur en vitamine C de 100 g de pêche selon son mode de conservation (en mg) selon la table Ciquel 2016</i>	
Abricot, dénoyauté, cru	10	Pêche, pulpe et peau, crue	6.6
Confiture d'abricot (extra ou classique)	5.19	Pêche, sèche	4.8
Abricot au sirop léger, appertisé, non égoutté	2.28	Pêche au sirop léger, appertisée, non égouttée	3.32
Abricot, dénoyauté, sec	1	Pêche au sirop léger, appertisée, égouttée	2.78
Abricot au sirop, appertisé, non égoutté	< 0.5		

On constate tout d'abord que le fruit cru est le plus riche en vitamine C.

Les fruits perdent effectivement une grande partie de leur teneur en vitamine C par le séchage, la cuisson (pour la confiture) ou l'appertisation (dans le but d'une mise en conserve) ou même le stockage.

La teneur en vitamine C des pommes stockées dans des conditions domestiques tombe à environ 33% de leur valeur initiale après seulement 2-3 mois.

Selon la table Ciquel, la pêche crue contient 6,6 mg/100g, pulpe et peau compris. La pêche sèche n'en contient plus que 4,8 mg et la pêche appertisée 3,3 mg soit une perte de 50%.

L'ananas (pulpe crue) contient 36,4 mg de vitamine C par 100 g. Au sirop, appertisé il n'en apporte plus que 5,22 mg soit une perte de 85%.

Enfin, il semble qu'égoutter les fruits au sirop diminue l'apport en vitamine C. En effet la vitamine C est soluble dans l'eau et se retrouve donc dans les jus de cuisson ou de stockage.

La peau des fruits contient également de la vitamine C.

Tableau 22 : Comparaison entre teneur en vitamine C d'une pomme avec et sans peau (en mg/100 g)

Pomme, pulpe et peau, crue	6.25
Pomme, pulpe, crue	4

Une orange fraîche contient 57 mg/100g de vitamine C.

Le jus d'orange maison en contient 52,6 mg en moyenne ; le jus d'orange « pur jus » du commerce, quant à lui, n'en garde que 24,7 mg/100 g, soit 44% de la teneur vitaminique ascorbique initiale d'une orange.

Selon les études, à température ambiante, la moitié de la teneur en vitamine C d'un aliment peut être perdue en 24 heures. Les jus d'orange en bouteille, exposés à la lumière, en perdent jusqu'à 35% en 3 mois.

Tableau 23 : Comparaison entre les teneurs en vitamine C des jus de fruits maison et pur jus selon la table Ciqual 2016 (en mg/100 g)

Jus d'orange, maison	52.6	Jus de citron, maison	42.4
Jus d'orange, pur jus	24.7	Jus de citron, pur jus	24.8

La teneur en vitamine C des fruits est également plus faible lorsque l'on augmente le rendement avec des niveaux d'engrais artificiels élevés. (136,279)

2) Les légumes et féculents

Du côté des légumes, le stockage, la cuisson, la surgélation et l'appertisation agissent également sur les teneurs en vitamine C.

Les légumes verts stockés à température ambiante perdent pratiquement toute leur vitamine C après seulement quelques jours, bien que les pertes soient plus basses lorsqu'ils sont conservés à 0 °C. Les pommes de terre fraîchement récoltées ont une teneur en vitamine C d'environ 30 mg pour 100 g. Ce chiffre tombe rapidement à environ 8 mg après 8 à 9 mois de stockage et pratiquement à zéro après deux mois supplémentaires. (136)

La vitamine C peut être aussi présente sous une forme dans laquelle elle n'est pas facilement disponible, comme dans le chou sous forme liée, formant les complexes ascorbinogènes, qui sont mal absorbés. (136)

Avant la cuisson, des pertes importantes de vitamine C se produisent lorsque les légumes sont lavés dans de grandes quantités d'eau ou laissés dans l'eau. Les pommes de terre épluchées perdent plus de vitamine C pendant la cuisson. Le découpage en tranches et en dés de légumes augmente le taux de perte avant et pendant la cuisson.

Dans le commerce, les légumes sont "blanchis" avant la mise en conserve ou la congélation pour inactiver des enzymes qui ont un effet nuisible pendant le stockage. La perte de vitamine C due au blanchiment se situe entre 13 et 60% du fait de l'oxydation ou du lessivage. Une exposition courte aux températures élevées est cependant moins nocive que le chauffage plus long à des températures plus basses. Les pertes peuvent être réduites si les légumes sont cuits rapidement après le blanchiment.

La perte de vitamine C se produit également pendant la stérilisation à chaud, ou appertisation, même si l'oxygène est exclu pendant ce processus.

La congélation peut être une méthode efficace de préservation des aliments. Cependant, une décomposition rapide se produit pendant la décongélation, en particulier pour les légumes. L'oxydation de la vitamine C est plus rapide dans la glace que dans l'eau.

Le séchage à l'air chaud des légumes entraîne une perte de 10 à 15% de vitamine C dans les conditions les plus favorables. La lyophilisation est probablement l'une des meilleures méthodes de conservation en ce qui concerne la conservation des vitamines.

<i>Tableau 24 : Comparaison entre la teneur en vitamine C en mg/100 g de haricots verts selon le mode de conservation (Ciquel 2016)</i>		<i>Tableau 25 : Comparaison entre la teneur en vitamine C en mg/100 g de petits pois selon le mode de conservation (Ciquel 2016)</i>	
Haricot vert, surgelé, cru	18	Petits pois, crus	41.5
Haricot vert, cru	13.6	Petits pois, surgelés, crus	20.8
Haricot vert, surgelé, cuit	11.6	Petits pois, surgelés, cuits	9.9
Haricot vert, cuit	5	Petits pois, appertisés, égouttés	7.6
Haricot vert, appertisé, égoutté	3.1	Petits pois, cuits	1.8

Selon les études et les aliments, la cuisson diminue en moyenne de 20 à 40% la teneur en vitamine. (70)

Le poivron rouge passe de 159 mg à 81 mg/100 g en moyenne après cuisson soit une perte de 49%. Le chou de Bruxelles perd également autour de 45% de sa vitamine C après cuisson. En purée, le brocoli ne perd que 15% de sa teneur.

Les pertes en vitamine C peuvent s'élever à plus de 50 %, c'est le cas des haricots verts et petits pois (cf tableaux). (127)

Ainsi, selon un rapport de l'OMS les pommes de terre fraîches contiennent 30 mg de vitamine C pour 100g, cuites en robe des champs ne persistent qu'environ 80% de sa valeur et bouillies, pelées seulement 50-70%.

On constate cependant que si la surgélation se fait sur les aliments crus, une plus grande partie de leur vitamine C est préservée par rapport aux aliments cuits. Il faut toutefois prendre en compte le fait que nous allons les cuire pour les consommer alors que les aliments cuits ne seront que réchauffés.

Notons que les ions de cuivre et de fer jouent un rôle important dans l'oxydation de la vitamine C et, par conséquent, la sélection de l'équipement du procédé et de la préparation peut avoir un effet marqué sur la stabilité de la vitamine dans les aliments et des boissons. Le contact avec des surfaces de cuivre, de bronze, de laiton, d'acier ou de fer noir doit être évité et seul l'acier inoxydable, l'aluminium ou le plastique doivent être utilisés. (136)

3) Condiments, viandes et poissons, autres aliments

Les épices peuvent être une source d'apport complémentaire en vitamine C à ne pas négliger dans le cadre d'une consommation régulière.

Tableau 26 : Les 10 épices contenant le plus de vitamine C selon la table Ciquial 2016 (mg/100 g)

Safran	80.8
Poivre de Cayenne ou piment de Cayenne	76.4
Laurier, feuille	46.5
Quatre épices	39.2
Cardamome, poudre	21
Carvi, graine	21
Coriandre, graine	21
Fenouil, graine	21
Poivre blanc, poudre	21
Poivre noir, poudre	21

Selon l’OMS, le lait entier contient environ 2,0 mg de vitamine pour 100 g, pasteurisé seulement 75% de cette valeur, et stérilisé 40%. Jusqu'à 100% de la teneur en vitamine C est perdue dans le lait UHT (ultra-haute température) stocké pendant 3 mois.(136)

Le lait de chameau, qui est une source importante de vitamine C pour les nomades en Somalie, contient environ 6 mg / 100 g, soit environ trois fois la quantité contenue dans le lait de vache.

Les poissons et viandes ne sont pas très riches en vitamine C contrairement aux abats qui eux en sont gorgés. C’est, d’ailleurs, ce qui permet notamment aux Inuits, amateurs d’abats crus ou très peu cuits, de ne pas être carencés dans un environnement où les fruits et légumes sont rares.

Tableau 27 : Teneur en vitamine C d'abats selon la table Ciquial 2016 (en mg/100 g)

Ris, veau, cru	49.2
Ris, veau, braisé ou sauté/poêlé	39.4
Ris, agneau, cru	38
Foie, poulet, cuit	27.9
Foie, porc, cru	25.2

c) *Conseils diététiques*

Ainsi, comme nous l'avons vu, la vitamine C est la plus fragile de toutes les vitamines. A température ambiante, la moitié de la teneur en vitamine C d'un aliment peut disparaître en 24 heures. Les modes de cuisson et de stockage doivent donc être adaptés de manière à en limiter les pertes. (121)

Les conseils donnés aux patients pour préserver au mieux la source en vitamine C des fruits et légumes sont les suivants :

- favoriser les fruits et légumes locaux et de saison, les manger frais rapidement en les protégeant de la lumière, effectuer un lavage bref et éplucher le moins possible
- si la cuisson est nécessaire préférer le four, le micro-onde ou la vapeur.
 - o Avant cuisson : éviter de couper les légumes en petits morceaux avant le lavage et la cuisson, ne pas les faire tremper
 - o Pendant cuisson : cuire peu de temps (maximum 10 minutes pour les aliments mélangés) dans peu d'eau, effectuer un départ en eau chaude pour éviter la diffusion, couvrir le pot avec le couvercle pendant la cuisson pour réduire le temps de cuisson
 - o Après cuisson : utiliser autant que possible l'eau de cuisson, manger les aliments peu de temps après la cuisson. Ne pas stocker les aliments cuits et éviter de réchauffer les restes.
- Pour la conservation longue durée : la surgélation préserve mieux les vitamines (notamment dans certaines industries où l'usine jouxte les champs et où la surgélation des fruits et légumes frais s'effectue juste après la cueillette), les boîtes de conserve sont à éviter d'un point de vue vitaminique mais elles n'en sont pas totalement dénuées.

En plus des recommandations générales, l'OMS ajoute les conseils suivants, à visée des populations du monde entier :

- Faire pousser des tomates, des pommes de terre, des oignons, etc.. sur tout terrain disponible et utiliser des eaux usées.
- Ne pas entreposer les légumineuses/grains germés (les graines ne contiennent pas d'acide ascorbique, mais commencent à le synthétiser lors de la germination).
- La nourriture mélangée est bonne pour toute la famille, pas seulement pour les nourrissons.
- Manger autant de fruits et de légumes que possible.
- Manger les germes et les pousses après la germination.
- Si besoin, prendre des comprimés de vitamine C régulièrement pour prévenir le scorbut et diminuer la mortalité.

1) *Les additifs*

Certains pays, comme les États-Unis, supplémentent presque systématiquement les aliments courants (vitamines du groupe B pour les farines, vitamine D pour le lait) ; d'autres comme la France, autorisent, dans certains cas, la restauration au niveau du taux présent dans l'aliment de départ, pour compenser les pertes liées à certains procédés technologiques tels que la stérilisation.

Le Chili, quant à lui, fortifie la poudre de lait fournie par son programme de santé publique avec du fer et de l'acide ascorbique (ainsi que certains autres micronutriments) pour contrôler l'anémie chez les nourrissons et les jeunes enfants. (280)

Différentes mentions existent sur les produits de consommation courante :

- « Source de vitamine » : si les teneurs de l'aliment concerné sont d'au moins 15 % des AJR en vitamine pour 100 g.
- « Contient naturellement des vitamines » : les critères sont les mêmes que pour « source de vitamines », mais le fabricant doit être en mesure de justifier que les teneurs présentes dans le produit le sont sans adjonction.
- « Enrichi en vitamines » : si les conditions de « source de » sont respectées et qu'il y a eu adjonction.
- « Riche en » : si l'aliment contient au moins 2 fois les valeurs définies pour « source de », soit pour les vitamines au moins 30 % des AJR pour 100 g.
- « À teneur garantie, restituée ou restaurée en » : la teneur finale en ces nutriments doit être au moins égale à celle qui se trouvait dans les matières premières avant la transformation, l'entreposage ou la manutention, le principe est de compenser les pertes. (281)

A noter que les AJR pour la vitamine C sont estimés à 80 mg/j en France.

L'additif ascorbique le plus connu est le E300 acide ascorbique.

Mais il existe des dérivés utilisés dans l'agroalimentaire tels que le E301 *ascorbate de sodium*, E302 *ascorbate de calcium*, E304 *palmitate d'ascorbyle*, E315 *acide isoascorbique* ou *érythorbique*, E316 *érythorbate de sodium*, E317 *érythorbate de potassium* ou encore E318 *érythorbate de calcium*.

Selon un rapport de l'OMS, l'acide ascorbique et le palmitate d'ascorbyle sont souvent ajoutés aux huiles, aux graisses, aux boissons gazeuses et à divers autres aliments comme moyen d'améliorer la stabilité d'autres micronutriments ajoutés (par exemple, la vitamine A) ou comme renforçateurs de l'absorption du fer. Cependant, l'acide ascorbique est lui-même relativement instable en présence d'oxygène, de métaux, d'humidité et / ou de températures élevées. Pour conserver l'intégrité de la vitamine C pendant le stockage et le transport, les aliments doivent donc être emballés de manière appropriée. L'acide ascorbique doit être encapsulé.

En règle générale, les aliments qui ne sont pas cuits sont de meilleurs véhicules pour l'enrichissement en vitamine C.

Les aliments mélangés, tels que ceux utilisés pour les programmes d'alimentation dans les situations d'urgence, étaient souvent enrichis en vitamine C, car on croyait que c'était le moyen le plus efficace de distribuer ce nutriment aux populations susceptibles d'être déficitaires. Cependant, un essai avec des céréales PL-480 révèle que, bien que la quasi-totalité de l'acide ascorbique fortifiant encapsulé ait été retenue pendant le transit des Etats-Unis vers l'Afrique, elle est rapidement détruite lorsque le produit céréalier est cuit pendant 10 minutes. (280) Ainsi, selon les calculs de l'OMS, la vitamine C fait partie des fortifiants les plus coûteux en raison de la surdose nécessaire pour compenser les pertes.

Cependant l'ajout de vitamine C aux aliments transformés commercialement tels que le lait sec, les préparations pour nourrissons, les aliments complémentaires à base de céréales, les poudres et les préparations pour boissons au chocolat se révèle efficace pour augmenter les apports de ce nutriment. Le sucre semble aider à protéger l'acide ascorbique dans les boissons gazeuses. (136)

Dans la grande consommation, le but de l'ajout de ces additifs est le plus souvent de prolonger la vie commerciale des produits (en moyenne d'environ un jour).

Ils influent tout d'abord sur la stabilité de la couleur des aliments.

Dans les farines, ils facilitent le travail de la pâte, améliorent la tenue des pâtons et leur développement à la cuisson en renforçant la ténacité du gluten. Leur présence est indispensable pour la panification et dans les pâtes destinées à être surgelées. On obtient alors des pâtes moins collantes avec un volume plus important, une croûte brillante et non éclatée, une mie plus blanche et plus aérée. Dans la biscotterie, la friabilité est légèrement augmentée.

Ils stabilisent aussi la couleur et le goût de la bière.

Dans les conserves de légumes, ils préviennent l'apparition de phénomènes d'oxydation lors des traitements thermiques, notamment dans les pâtés, charcuteries et autres plats à base de viande (cassoulet, sauté de bœuf, choucroute...) et prolongent significativement les qualités des espèces comme le hareng, la morue, le maquereau, le saumon, la rascasse du Nord, la sole, le flétan en évitant les réactions de rancissement qui peuvent se produire.

L'E300 et ses dérivés sont également utilisés dans les laits concentrés, les laits en poudre et dans le beurre destiné aux industriels.(282)

2) Prise en charge diététique

Afin de pouvoir évaluer les apports des patients, les diététiciens effectuent un interrogatoire complet :

- Qui prépare les repas à la maison ?
- Existe-t-il des intolérances ou des allergies alimentaires ?
- Quels sont les goûts des consultants ou des membres de la famille ?

Le patient s'inscrit dans un ensemble qu'il convient de bien déterminer. Les difficultés d'une modification alimentaire durable peuvent être nombreuses : coutumes, croyances, habitudes, traditions, rythme de vie...

Par exemple pour la vitamine C, Mme MERCERON est régulièrement confrontée aux arguments suivants : « je ne veux pas de vitamine C le soir, ça va m'énervé et je ne vais pas dormir ». Aucune donnée ne permet à ce jour d'attribuer à la vitamine C des troubles du sommeil ou de la nervosité, hormis un effet placebo potentiel. Cependant la quantité de sucre présent dans les jus de fruits peut expliquer l'effet stimulant attribué à cette vitamine.

Il convient de bien expliquer au patient les effets réels et prouvés et de les différencier des croyances populaires ; pour cela, il est nécessaire d'avoir pris le temps de l'interroger et surtout de l'écouter.

L'éducation de l'équilibre alimentaire dès le plus jeune âge est d'une importance cruciale et passe par l'éducation des parents. Mme MERCERON s'est souvent heurtée au faible attrait des patients pour les fruits frais notamment à cause des habitudes prises depuis l'enfance, de la peur des pesticides et de la notion de colopathies plus ou moins bien étiquetées.

Pour faire le bilan des apports et évaluer les carences possibles, les diététiciens peuvent s'aider d'un questionnaire alimentaire que le patient remplira avec ou sans leur aide. Ce questionnaire servira de support, de point de départ au travail de ré-équilibre alimentaire et au suivi.

2. Rencontre avec un chirurgien-dentiste

Madame le Dr DALLONGEVILLE, chirurgien-dentiste au Centre de Santé Dentaire de Montaigu (Vendée) a accepté de me recevoir en décembre 2016.

Nous avons abordé la question des gingivites et des hypertrophies gingivales pouvant être les premiers symptômes visibles dans le cadre d'une carence en vitamine C.

Le Dr DALLONGEVILLE soigne très régulièrement des patients atteints de gingivites mais les hypertrophies sont plus rares. Il s'agit la plupart du temps de femmes de 40-50 ans qui se décrivent comme fatiguées ou stressées ou d'adolescents avec une mauvaise hygiène buccodentaire.

Au début de la prise en charge, les dentistes questionnent succinctement sur les habitudes alimentaires, l'hygiène de vie, la consommation d'aliments sucrés ou de tabac, les antécédents médicaux tels les bypass ou l'anorexie mentale. Actuellement aucune question spécifique ne porte sur l'équilibre alimentaire ou la consommation de fruits/légumes.

Les soins principaux consistent en un détartrage, des soins locaux à base d'eau oxygénée et des bains de bouche désinfectants. Une ré-évaluation se fait à 48h. Dans la plupart des cas, l'évolution est favorable et généralement les symptômes finissent par régresser totalement. En cas de persistance ou d'amélioration insuffisante, une antibiothérapie par métronidazole est débutée.

Un lien se fait ensuite avec le médecin traitant afin de réaliser un bilan des diagnostics différentiels : VIH, leucémie iatrogénie, bilan de fatigue ou d'altération de l'état général...

Dans sa pratique, Mme le Dr DALLONGEVILLE est amenée à soigner des GUNA (*gingivite ulcéro-nécrotique aiguë*) une fois par an environ, mais à ce jour elle n'a jamais encore constaté de PUNA (*parodontite ulcéro-nécrotique aiguë*).

Selon plusieurs études, les taux de vitamine C semblent inversement proportionnels à la sévérité de la parodontite. (283,284) La supplémentation en acide ascorbique dans les maladies parodontales permet chez certains patients une diminution du saignement gingival. (285,286)

Il est également possible que la vitamine C ait un rôle dans l'équilibre bactérien de la flore buccale. Une étude montre une diminution significative de 8 bactéries dont *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* et Epstein-Barr virus après la supplémentation en calcium d'ascorbate, thréonate de calcium et agrumes flavonoïdes. (287)

Le facteur de risque le plus important reste une mauvaise hygiène buccale. Mais de façon générale, la périodontite progresse plus rapidement dans les populations dénutries. La dénutrition aggrave les infections bucco-dentaires, comme la gingivite ulcéreuse nécrosante aiguë, et peut les faire évoluer vers des maladies mortelles comme le noma (gangrène bucco-faciale qui défigure le malade). (288)

A l'inverse, la consommation chronique de vitamine C à mâcher (289) ou effervescente (290) érode l'émail dentaire. De même, le sirop de vitamine C contenant du saccharose endommage accidentellement les dents. (11)

3. Rencontre avec des dermatologues

Le Centre Pasteur Dermatologie de Nantes comprend six médecins dermatologues et six assistantes. Il est situé au cœur de Nantes. Contactés par mail, ceux-ci m'ont informé n'avoir rencontré aucun cas de scorbut depuis de très nombreuses années. Certains jeunes dermatologues affirment n'en n'avoir d'ailleurs jamais vu.

Le Docteur MOINEAU, dermatologue de ma famille, en Bretagne, me décrit avoir diagnostiqué récemment deux patientes en hypovitaminose C. Ces deux patientes étaient des femmes âgées qui se sont présentées pour des symptômes buccaux, à type de gêne ou sensation d'inconfort. Il n'y avait aucun signe cutané ni muqueux à l'examen clinique. Le docteur MOINEAU a fait le diagnostic sur l'interrogatoire ; les patientes ne mangeaient quasiment aucun fruit ni légume du fait de symptômes digestifs et de troubles du transit. Ce diagnostic a été ensuite confirmé par le dosage de la vitamine C qui s'est avéré très bas. Les symptômes se sont rapidement résolus après supplémentation orale en vitamine C pendant un mois et reprise d'une alimentation plus riche en fruits et légumes. Le Docteur MOINEAU n'a jamais reçu de patients orientés par des médecins traitant pour suspicion d'hypovitaminose C. Lors de sa formation continue, elle a bénéficié d'une conférence sur le déficit en vitamine C faite par un docteur en stomatologie et y est donc sensibilisée.

C. Traitement du scorbut

a) Propositions de traitement du scorbut

Le *pool* total de l'organisme est de 1 500 à 2 500 mg. Le turnover quotidien est de 45 à 60 mg par jour (soit 3 % du *pool* total).

Ainsi au bout de 3 mois, si les apports sont en dessous de 10 mg/j, la carence semble inévitable (*pool* < à 300 mg).

L'importance de la prise en charge précoce n'est plus à prouver.

Elle consiste tout d'abord à retrouver une alimentation équilibrée via l'information et l'éducation des patients, en s'appuyant sur les recommandations et conseils hygiéno-diététiques.

Il n'existe cependant pas de recommandation officielle concernant les posologies et la galénique à utiliser.

Dans la littérature, divers schémas de supplémentation se retrouvent variant de 500 à 3000 mg/j selon les situations. (291)

Galinier et Astudillo recommandent d'étaler la supplémentation sur la journée du fait de la saturation de l'absorption (par exemple 200 mg x 3/j). Dembling et DeBiasse, quant à eux, proposent des apports de 2 000 mg par jour d'acide ascorbique pour les patients séjournant en réanimation post-chirurgicale et ayant une alimentation entérale ou parentérale. (292)

La plupart des auteurs parviennent toutefois aux mêmes recommandations : l'administration de 1 g de vitamine C réparti en plusieurs prises quotidiennes durant 15 à 30 jours, *per os* le plus souvent, ou par voie parentérale en cas de malabsorption ou de scorbut neuropsychiatrique.

Certaines recommandations tiennent compte des concentrations plasmatiques nécessaires à la diminution du risque de maladies cardiovasculaires, de cancer et de cataracte soit entre 9 et 12 mg/L (environ 50 à 70 $\mu\text{mol/l}$). (7)

b) Différentes prescriptions

De nombreuses préparations à base de vitamine C se trouvent dans les pharmacies, parapharmacies et même sur internet mais, depuis qu'elles ne sont plus remboursées par la Caisse d'Assurance Maladie, leur prix tend à augmenter.

En effet, la commission de transparence estime que le service médical rendu est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

Les traitements médicamenteux existent sous deux formes : orale et intraveineuse.

Les traitements per os, selon les gammes, peuvent se conserver soit 24 mois à température ambiante sans précaution particulière ou soit 36 mois sans dépasser 25 degrés, dans leur conditionnement primaire d'origine, soigneusement fermé et à l'abri de l'humidité.

La biodisponibilité de la vitamine C naturellement présente dans les aliments ou sous la forme d'un supplément n'est pas significativement différente de celle de l'acide ascorbique synthétique pur (293). Il n'y a pas non plus de différence d'absorption entre les différents types d'aliments consommés.(294)

L'acide ascorbique, en France, peut se trouver seul ou en association.

Seule il est commercialisé sous les noms Vitamine C arrow®, Vitascorbol® ou Laroscorbine®, en 500 mg ou 1g, en comprimés ou effervescente, mais aussi en injectable à 1g/5 mg.

Non soumise à prescription pour délivrance, la distribution est possible par les sages-femmes.

La banque de données Thériaque recommande les dosages pour les nouveau-nés de 0 à 1 mois de 30 mg/jour, pour les nourrissons de 30 mg/jour à 40 mg/jour et pour les enfants de 40 mg/jour à 60 mg/jour.

Le tableau ci-après recense la plupart des thérapeutiques contenant de la vitamine C en association, reconnues en France et dont les informations sont disponibles dans les bases de données telles que Thériaque ou le Vidal. Il n'est pas fait état des différentes formules ou compléments que l'on peut trouver sur internet.

Nom Médicament	Teneur en acide ascorbique (mg)	Molécules associées	Utilisation thérapeutique proposée	Galénique
Doliprane vit C® Efferalgan vit C®	150 200	paracétamol	Douleur, fièvre, état grippaux..	Eff eff
Fero-grad vit C® Timoférol®	500 30	fer	Anti-anémique	Cp gel
Actifed/ Actifedsign® Clarix® Flustimex ® Fervex rhume enf® Fervex rhume j/nuit®	100 200 200 100 200	Chlorphénamine paracétamol pseudoéphédrine	Grippes, rhinopharyngites aiguës	Gel Pdre buv Sol buv Sol buv Cp
Acti 5 sol buvable®	200 mg/5 mL	Déanol pidolate	Asthénie	Amp buv
Berroca® Elevit ®vitamine B9* Hydrosol ® Supradyn vital 50+® Uvestérol vit ADEC® Soluvit® Cernevit® Revitalose® Fastenyl® Sargenor® Guronsan® GCform®	500 100 25 mg/ mL 50 100 125 1000 500 mg/5 mL 500 500 500	Calcium, autres vitamines lysine, leucine, valine.. Arginine caféine et glucuronamide	Asthénies *grossesse et allaitement. Nutrition parentérale Prévention ou correction régime alimentaire déséquilibré	Cp/eff Cp Buv gte Buv Inj Inj amp/glé Sol buv Cp/eff/amp eff eff
Doli état grippal® Fervex état grippal® Humexlib étatgrippal® Paracétamol / vit C ® Mylan/Sandoz®	200	Paracétamol phéniramine	fièvres, rhinopharyngites	Pdre buv
Antigrippine® AspirineUPSA vit C® Aspro Vitamine C ® Isofebril®	100 200 300	acide acétylsalicylique caféine paracétamol	Douleurs d'intensité légère à modérée, fièvres	eff
Strepsils vit C®	33.5	amylmétacrésol	Affections buccopharyngées	
Nicoprive®	50	nicotinamide	Aide arrêt tabac	cp
Quinine vitamine C®		quinine	Crampes musculaires	cp
Moviprep®	4.7g (+5.9g)/1L	macrogol	Constipation	Pdr buv
Cemaflavone® Betaselen® Veliten®	300 200 200	citroflavonoïdes alpha-tocophérol rutoside	Hémorroïdes, insuffisances veinolymphatiques, rétinopathies vasculaires	Gel Amp buv cp
Bicirkan® Cyclo 3 fort® Veinobiase®	400 100 200	hespéridine fragon	hémorroïdes, insuffisances veinolymphatiques	Cp Gel eff

c) *Effets indésirables, interactions et contre-indications*

Les effets indésirables principaux de la supplémentation vitaminique sont variés.

Ils comprennent le plus souvent une asthénie, des bouffées vasomotrices, parfois un flush, des céphalées, des insomnies ou des troubles du système sanguin et lymphatique.

Des doses supérieures à 1 g/j peuvent induire une hémolyse chez les patients présentant une déficience en glucose 6-phosphate déshydrogénase.

Les effets secondaires de néphrolithiases liée à l'oxalate, de douleurs abdominales, de nausées et de diarrhée surviennent la plupart du temps pour des doses de plus de 2 g/j.

Des concentrations accrues d'alanine aminotransférase, de lactate et d'acide urique sérique peuvent survenir pour des supplémentations supérieures à 3 g/j.

Les interactions ne sont pas nombreuses.

En cas d'hémochromatose traitée par déféroxamine et de supplémentation en vitamine C, il convient de surveiller la fonction cardiaque du fait du risque potentiel d'insuffisance cardiaque aiguë (en général, réversible à l'arrêt de la vitamine C).

Certains auteurs rapportent que la vitamine C diminue l'effet anticoagulant de la warfarine, (295), augmente l'absorption de la lévothyroxine (296), diminue la réabsorption tubulaire des amphétamines et antidépresseurs tricycliques, et que la prise au long cours de corticoïdes, de contraceptifs oraux s'accompagne, comme pour les salicylates, d'une diminution du taux sanguin en vitamine C. (297)

Par ailleurs, la supplémentation peut provoquer des réactions de guaiac faussement négatives. Il est donc conseillé de ne pas procéder au dépistage Hémocult pendant la supplémentation. (75)

Consommée à fortes doses (plus de 2 g/jour), la supplémentation en acide ascorbique peut interférer avec les dosages de créatininémie, glycémie, créatininurie, glycosurie (interférence avec la mise en évidence du glucose dans l'urine par les tiges à la glucose oxydase). Certaines bandelettes réactives sont imprégnées d'iodate pour minimiser l'effet perturbateur de l'acide ascorbique sur les zones de test du sang et du glucose. (298)

Il convient de tenir compte de la présence fréquente de saccharose associé.

Les contre-indications absolues et relatives à l'utilisation de la vitamine C sont exceptionnelles. Elles découlent des effets indésirables rapportés.

On retrouve l'hyperoxalurie primitive, le déficit en G6PD, et les situations aggravées par une charge acide (goutte, acidose tubulaire rénale, cirrhose, hémoglobinurie paroxystique nocturne).

Il n'y a pas de contre-indication en cas de porphyrie hépatique ou porphyrie cutanée.

Il faut déconseiller aux patients ayant une surcharge martiale la prise répétée de vitamine C qui pourrait entraîner des manifestations toxiques, en particulier en cas d'anémie normo ou hypersidérémique telle que la thalassémie, l'anémie réfractaire, l'anémie par insuffisance médullaire ou l'hémochromatose mais il ne s'agit pas d'une contre-indication absolue. Dans le Vidal et la base de données publiques des médicaments, la prescription vitaminique supérieure à 1 g/jour est contre indiquée chez les patients ayant des lithiases rénales oxalo-calciques. (299)

Les excès d'apports en acide ascorbique sont fortement suspectés d'être un facteur de risque de formation de calculs rénaux en raison de l'excrétion d'oxalate. (27)

De fait, l'oxalate, présent en concentrations élevées, peut cristalliser et précipiter, provoquant des dépôts dans divers tissus (dont la rétine, les parois des vaisseaux et le myocarde) (39)

Cependant le processus de transformation urinaire de l'acide ascorbique en oxalate est un processus limité chez les personnes saines.

Ainsi, les données combinées sur l'absorption et l'excrétion indiquent qu'avec des doses orales supérieures à 1 g/jour une partie importante n'est pas absorbée et la majeure partie de ce qui est absorbé est excrétée inchangée dans l'urine. (27)

La recommandation actuelle est donc d'éviter la supplémentation en vitamine C chez les personnes sensibles à la formation de calculs rénaux ou qui ont une capacité d'excrétion réduite. (17)

d) Grossesse et allaitement

L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique de la vitamine C. Toutefois seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation de la vitamine C ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

De même en l'absence de données suffisantes sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de suppléments est à éviter pendant l'allaitement.

D. Recherche et avenir

1. Cancer

Certains polymorphismes des transporteurs de vitamine C semblent liés à certains cancers.

Mais quel est le rôle propre de la vitamine C dans la survenue des cancers ? Peut-elle offrir des bénéfices dans la prévention ou le traitement des maladies cancéreuses ?

a) Prévention

La consommation régulière ou la supplémentation en vitamine C peuvent-elles faire baisser le nombre de cancers ?

Selon Block et al. en 1992, la carence en vitamine C peut favoriser les cancers de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac et du pancréas. (300)

L'OMS se base, pour ses recommandations, sur une étude internationale de haut niveau sur la consommation des fruits et légumes et le risque de cancer, coordonnée par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) qui a conclu que le fait de manger des fruits et légumes peut réduire le risque de cancer, en particulier de cancer du tractus gastro intestinal. (115)

Le CIRC estime que, à l'échelle mondiale, la fraction évitable des cancers dus à une faible consommation de fruits et légumes se situe dans une fourchette allant de 5 à 12% et jusqu'à 20 à 30% pour les cancers du tractus gastro intestinal supérieur. (115)

L'étude française SUVIMAX montre que la supplémentation en antioxydants peut baisser l'incidence totale du cancer chez les hommes, mais aucun effet n'est retrouvé chez les femmes. (120)

Cependant de nombreuses études apportent des visions différentes et des résultats plus contrastés.

L'analyse Cochrane de 2008 ne trouve pas d'arguments convaincants pour une supplémentation en vitamines antioxydantes dans la prévention des cancers digestifs. (301)

Lin et al. en 2009 concluent, dans une étude randomisée contrôlée chez 7600 femmes pendant 9 ans, que la supplémentation en vitamine C (500 mg/j) n'offre aucun avantage global dans la prévention primaire de l'incidence totale du cancer ni dans la mortalité par cancer. (302)

En 2015, la revue de littérature de Masri et al., plus contrastée, évoque un possible effet protecteur de la vitamine C sur la survenue des cancers œsophagiens et gastriques mais pas sur le cancer colorectal, les maladies inflammatoires digestives et l'hépatite C chronique.

Tableau 28 : Effets de la vitamine C sur la sphère digestive selon la revue de littérature de Masri et al. 2015

Vitamin	Colorectal cancer	Other gastrointestinal malignancies	Inflammatory bowel disease	Chronic hepatitis C	Other
C	No role	Probable protective role in esophageal and pancreatic cancer	No role	No role	Prevention of gallstones

La revue de littérature de Du et Fang de 2016 confirme les conclusions de Masri et al. (303) et ne parvient pas à mettre en évidence avec certitude les effets bénéfiques de la vitamine C dans la prévention du cancer colorectal. (304)

Des données contradictoires sont également disponibles concernant le rôle protecteur dans le cancer oesophagien et gastrique.

Une méta-analyse de Kubo et al en 2007 comprenant 10 études observationnelles montre que la consommation de vitamine C semble inversement associée au risque d'adénocarcinome œsophagien mais pas pour le carcinome gastrique du cardia. (305)

En 2016, le Fond mondial de recherche sur le cancer évoque un possible effet protecteur des fruits sur les cancers gastriques et oesophagiens mais pas de la vitamine C seule. (306)

Pour le cancer pancréatique, les données sur l'effet protecteur de la vitamine C et d'autres antioxydants sont très partagées.

Une grande cohorte néerlandaise de plus de 120000 participants et 16 ans de suivi ne montre aucun bénéfice. (307)

A l'opposé, une autre grande étude de cohorte récente montre que les patients qui consomment une combinaison élevée de vitamines C, E et sélénium ont un risque réduit de cancer du pancréas. (308).

Le Fond mondial de recherche contre le cancer estime que les preuves de l'efficacité de la vitamine C dans la prévention du cancer pancréatique ne sont pas suffisantes. (306)

L'essai Physician's health study II, chez 14 461 hommes âgés d'au moins 50 ans lors de l'inclusion montre que, ni la vitamine C ni la vitamine E ni l'association des deux, n'ont d'effet supérieur au placebo sur la survenue d'un cancer de la prostate ou d'un autre cancer après un suivi moyen de 8 ans. (309) Kirsh et al. en 2006 confirment qu'il n'existe aucune association constatée entre le risque de cancer de la prostate et l'apport alimentaire ou complémentaire de vitamine C. (310)

Une relation avec les cancers pulmonaires (311), les cancers du sein (312), de la vessie (313) ou les mélanomes (314) est également suggérée mais les études peinent à mettre en évidence des preuves formelles.

En 2010, Larsson et al. retrouvent même un risque accru de cancer du sein associé à l'utilisation de multivitamines, indépendamment des facteurs hormonaux. (315)

Un examen des recommandations actualisées sur la prévention du cancer devrait être publié en 2017 par le Fond mondial de recherche contre le cancer. (306)

En parcourant ces nombreuses études, il est difficile de mettre en évidence des effets protecteurs des antioxydants, et plus particulièrement de la vitamine C seule.

En effet, les fruits et légumes ne comportent pas uniquement de la vitamine C, l'effet bénéfique peut être lié à d'autres micronutriments ainsi qu'aux fibres alimentaires. (7)

De plus, les résultats obtenus sont vraisemblablement différents selon les patients, ainsi une supplémentation pourra être bénéfique à un patient en état de pré déficience ou de carence, mais pas probante pour des sujets déjà bien nourris.

Enfin, les cancers sont des pathologies très souvent polyfactorielles, modifier un seul facteur n'est probablement pas suffisant pour avoir des résultats nets sur l'incidence.

b) Curatif

Les patients cancéreux sont particulièrement sensibles aux carences en micronutriments même lorsqu'on leur fournit deux fois les doses recommandées de vitamine parentérale. (291)

Mais la vitamine C, à très fortes doses, peut-elle être utilisée à des fins thérapeutiques ?

Dans les années 1970, Pauling et Cameron ont rapporté une survie accrue des patients atteints d'un cancer avancé traités avec une forte dose de vitamine C intraveineuse. (316)

Ces études ont été critiquées pour leur nature rétrospective et le manque de normalisation des principaux facteurs pronostiques.

Par la suite, plusieurs essais contrôlés randomisés bien conçus n'ont pas démontré d'avantages significatifs en termes de survie, bien que ces essais aient utilisé une dose élevée de vitamine C orale.

De nouvelles études in vitro montrent, qu'à haute concentration, l'ascorbate est sélectivement toxique pour certaines cellules cancéreuses mais pas pour les cellules normales par ses propriétés pro-oxydantes, via la formation d'un radical ascorbique Asc • et de H₂O₂ dans les milieux de culture cellulaire. (317)

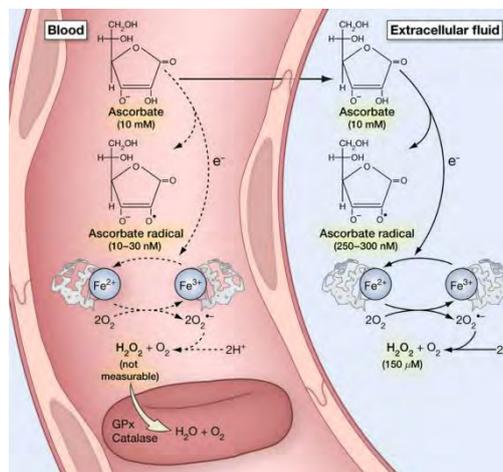


Figure 21 : illustration de la formation de H₂O₂ et du radical ascorbique lors d'injection de fortes concentrations d'acide ascorbique intraveineux

En entraînant l'appauvrissement de l'ATP, H₂O₂ pourrait être responsable de la mort cellulaire dans les cellules sensibles comme les cellules cancéreuses dont les besoins en ATP sont accrus. (317)

L'acide ascorbique agirait aussi par l'inhibition de la progression cellulaire, l'effet antiprolifératif des cellules tumorales, la cytotoxicité, l'induction de l'apoptose, et probablement d'autres mécanismes méconnus.

Gonzalez et al. proposent d'utiliser l'effet cumulatif de la vitamine C au lieu des concentrations en acide ascorbique et suggèrent des perfusions intraveineuses multiples, intermittentes, de courtes durées mais sur une plus longue période. (318)

De nombreuses études in vivo ont été effectuées et d'autres sont encore en cours.

En 2014, Harris et al. mettent en évidence dans une méta-analyse d'études publiées des avantages clairs des suppléments de vitamine C dans la réduction de la mortalité due au cancer du sein chez plus de 17 000 patients. (319)

La même année, Wilson et al. évaluent les études utilisant des fortes doses de vitamine C intraveineuses et ne retrouvent pas de preuves suffisantes pour conclure que la vitamine C améliore la qualité de vie, la survie sans progression ou globale des patients cancéreux. (320)

En 2016, Mata et al. passent en revue 30 études cliniques et non cliniques faites entre 2011 et 2015 traitant de l'utilisation de l'acide ascorbique dans la prévention et/ou le traitement du cancer. Leur conclusion est qu'il persiste à l'heure actuelle trop de controverses concernant les doses et un manque d'études cliniques mettant clairement en évidence le mécanisme d'action. (321)

Ainsi des études restent à mener mais la vitamine C, seule ou en association, fera peut-être partie intégrante des prises en charge anticancéreuses à l'avenir, par ses rôles propres, ou sa capacité à potentialiser ou diminuer l'effet toxique sur les cellules saines des autres traitements.

2. Cardio vasculaire

En cas de pérennisation de carence en vitamine C, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et de mortalité survient. De même, la vitamine C présente une action sur le NO endothélial qui peut induire une vasodilatation.

Mais la vitamine C offre-t-elle une protection cardiaque ? Une supplémentation par vitamine C peut-elle diminuer le risque d'accident cardiovasculaire ?

Deux grandes études de cohorte américaines, la Health Professionals Follow-Up Study débutée en 1986 (322) et la Nurses Health Study débutée en 1976 (322, 323) ne parviennent pas à établir de lien entre les apports en vitamine C et le risque de pathologie coronarienne. Ce résultat négatif est attribué aux apports déjà élevés de vitamine C dans les populations étudiées.

Toutefois la Nurses Health Study met en évidence une protection coronarienne accrue chez les femmes consommant des suppléments en vitamine C. (324)

En 1992, l'étude NHANE I (First National Health and Nutrition Examination Survey) montre l'existence d'une corrélation inverse entre les apports de vitamine C et la mortalité, notamment cardiovasculaire, des sujets masculins et, à un moindre degré, féminins. (326)

Lors de l'étude SUVIMAX, une faible dose de suppléments antioxydants ne fait ressortir aucun effet sur l'incidence des maladies vasculaires et la mortalité toutes causes confondues.(120)

En 2001, une étude prospective sur quatre ans montre que le taux plasmatique d'acide ascorbique est inversement corrélé à la mortalité cardiovasculaire, aussi bien chez l'homme que chez la femme, indépendamment de l'âge, de la pression artérielle, de la cholestérolémie et de la consommation de tabac.(327)

En 2002, les résultats de l'étude sur la protection du coeur (HOPE, Heart Protection Study) n'observent aucun bienfait notable apporté par des suppléments quotidiens en vitamine E, 250 mg de vitamine C et b-carotène chez les 20536 sujets à risque élevé sur lesquels porte l'étude. (328)

L'OMS publie en 2003 les résultats de l'étude MONICA (MONItorage des maladies CARDio-vasculaires). Il est montré qu'un taux plasmatique bas de vitamine C est un facteur de risque indépendant de décès par ischémie cardiaque ou cérébrale.(324)

A contrario, en 2004, Lee et al. suggèrent qu'une consommation élevée de suppléments de vitamine C évaluée sur questionnaire peut être associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les femmes ménopausées diabétiques. (329)

La même année Knekt et al. retrouvent un bénéfice à cette supplémentation dans les maladies coronariennes. (330)

En 2007, la revue Prescrire met en évidence qu'aucune vitamine n'a d'effet bénéfique préventif sur les maladies cardiovasculaires, tout comme la Women's Anti oxidant Cardiovascular Study chez les femmes à haut risque cardiovasculaire. (331)

Dans leur revue de littérature mise à jour en 2015, Bjelakovic et al. ne trouvent aucune preuve pour soutenir les suppléments antioxydants dont la vitamine C pour la prévention primaire ou secondaire. Le bêta-carotène et la vitamine E semblent même augmenter la mortalité, tout comme des doses élevées de vitamine A. Ils proposent alors que les suppléments antioxydants soient considérés comme des médicaments et subissent une évaluation suffisante avant la commercialisation. (332)

En 2016, Moser et Chun concluent leur revue de littérature par un bilan mitigé. La vitamine C semble liée dans certains travaux à des améliorations dans les profils lipidiques, la rigidité artérielle et la fonction endothéliale. Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à confirmer ces résultats, et les études observationnelles de cohorte sont variées dans leurs résultats quant à l'effet de la vitamine sur le risque de maladies cardiovasculaires et la mortalité. (104)

Plus récemment, Zhao et al. publient deux études de cohortes de femmes et d'hommes chinois, qui retrouvent une association entre les apports de vitamine C et le risque de mortalité par maladie cardiovasculaire. (333)

Dans l'ensemble, les recherches actuelles suggèrent que la carence en vitamine C est associée à un risque plus élevé de mortalité due aux maladies cardiovasculaires. La vitamine C améliorerait légèrement la fonction endothéliale et les profils lipidiques dans certains groupes, en particulier ceux dont les taux plasmatiques sont faibles. Cependant, la littérature actuelle apporte peu d'appui à l'utilisation généralisée de la supplémentation en vitamine C pour réduire le risque de maladie cardiovasculaire ou la mortalité.

3. Charcot Marie Tooth

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) comporte différentes formes de neuropathie sensorielle et motrice héréditaire.

Il existe plusieurs sous-types de maladie de CMT dont le plus fréquent, le CMT1A.

On retrouve des mutations dans les gènes associés à CMT qui conduisent à des fonctions perturbées des cellules de Schwann ou des axones, qui aboutissent à une dégénérescence axonale secondaire au cours de la maladie. Les mécanismes moléculaires qui entrent en jeu sont encore mal connus mais le stress oxydatif semble être un acteur clé dans la progression de la neurodégénérescence dans la SLA. (334)

L'acide ascorbique est nécessaire à la myélinisation des cellules de Schwann et des neurones en culture. Une amélioration dans les fonctions musculaires et la réduction de la démyélinisation dans un modèle de souris de CMT1A sont retrouvées. (335)

L'acide ascorbique se révèle également nécessaire à une myélinisation correcte des nerfs périphériques in vitro et in vivo. (91, 335)

D'un point de vue préventif, la vitamine C ne semble pas associée à un risque réduit de SLA. (337)

A l'heure actuelle chez l'Homme, des données indiquent que le traitement par acide ascorbique n'améliore pas le cours de la CMT1A déjà installée chez les adultes. Par ailleurs, aucune amélioration n'a pu être montrée pour la CMT1A de l'enfant. (338)

Cependant, la CMT1A est lentement progressive et les résultats ne montrent que de légers changements dans le temps. Des études plus longues sur la durée devraient être envisagées et des paramètres de résultats plus sensibles à l'évolution temporelle devraient être conçus et validés dans le futur.

On peut également penser qu'un déficit en vitamine C est susceptible d'aggraver les symptômes par ses actions musculaires en plus des atteintes nerveuses mais qu'une fois les lésions formées, une surdose vitaminique n'est pas en capacité d'améliorer la réparation neuronale.

4. Infections et intoxications

La vitamine C est parfois préconisée comme stimulant des défenses de l'organisme au cours des infections virales ou bactériennes. Elle est d'ailleurs fréquemment utilisée en automédication lors de viroses.

Mais a-t-elle réellement fait preuve d'efficacité en prévention ou en traitement des infections ?

a) Prévention

La carence en vitamine C induite expérimentalement nuit à la défense cellulaire, mais non humorale. (339) Dans des conditions expérimentales, cette carence réduit la résistance vis-à-vis de divers agents microbiens tels que le *Mycobacterium tuberculosis* et la *Rickettsia*, ainsi que les infections fongiques telles que *Candida albicans*. (340)

De plus, l'ascorbate est plus faible dans le plasma et le LCR de patients souffrant d'encéphalopathie septique par rapport aux sujets témoins. Cette diminution est corrélée avec la sévérité des symptômes neurologiques. (341)

En 2007, Ochoa-Brust et al. rapportent que l'apport quotidien de 100 mg d'acide ascorbique pourrait intervenir dans la réduction des infections urinaires chez la femme enceinte et recommandent donc un supplément de vitamine C pour les parturientes dans les populations ayant une incidence élevée de bactériuries et d'infections urinaires. (342)

b) Curatif

La vitamine C est rapidement consommée dans les maladies infectieuses. Sa concentration augmente de façon importante dans les neutrophiles activés et les cellules immunitaires.

Dans la granulomatose septique chronique, une maladie héréditaire caractérisée par un défaut de destruction des bactéries et des champignons phagocytés par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, les patients ont des infections bactériennes récurrentes difficiles à traiter. Les neutrophiles de ces patients n'augmentent pas leur concentration d'ascorbate en présence de bactéries. (11).

Quel est le but physiologique de cette augmentation ?

Les concentrations de H₂O₂ de 25 à 50 µM sont bactériostatiques. Les concentrations en H₂O₂ à 50 à 100 µM sont sélectivement toxiques pour la réplication du virus de l'hépatite C dans les modèles cellulaires (343). D'autres cellules infectées par voie virale, comme le VIH (344) ou EBV dans les lymphome de Burkitt (345), y semblent également sensibles.

On observe aussi une activité virostatique de la vitamine C contre l'herpès simplex (346,347) et les virus de l'immunodéficience humaine (348–351).

La vitamine C protège peut-être les neutrophiles des oxydants qu'ils fabriquent. Il est concevable que l'effet protecteur de l'ascorbate soit en partie dû à la prévention des dommages protéiques résultant de la réaction des DRO avec les dérivés lipidiques. (30)

À l'inverse, la vitamine C pourrait augmenter la production d'oxydant, pour s'assurer que les agents pathogènes sont mis à mort.

L'ascorbate augmente aussi la production de NO dans les leucocytes polynucléaires neutrophiles. (30)
Cette augmentation modérée du NO semble entraîner une diminution de l'accumulation de HIF qui régule probablement l'apoptose et la clairance des neutrophiles. (30)

Mais alors la vitamine C, par ses multiples actions, peut-elle favoriser la guérison de patients septiques ?

Les études chez l'animal ont montré une mortalité plus faible due à des maladies infectieuses et parasitaires après la supplémentation en vitamine C. (341, 342)

La perfusion parentérale de vitamine C semble protéger les souris contre les conséquences délétères de la septicémie par des mécanismes multiples, y compris l'atténuation de la réponse pro-inflammatoire, l'amélioration de la fonction de barrière épithéliale, l'augmentation de la clairance alvéolaire et la prévention des anomalies de coagulation associées au sepsis. La vitamine C parentérale interviendrait dans la prise en charge du sepsis et des lésions pulmonaires aiguës associées à la septicémie. (343, 344)

Chez l'humain, une alimentation enrichie en vitamine C augmente la réaction des anticorps, l'activité des neutrophiles et la résistance aux infections causées par la rage, la poliomyélite, les virus parainfluenza, *Salmonella gallinarum* et *E. coli*. (339)

Les résultats d'une étude interventionnelle (mais non contrôlée) chez des sujets séropositifs montrent que des mégadoses de vitamine C (50 à 200 g/j) peuvent réduire le risque d'infections opportunistes. (356)

Une autre étude interventionnelle non contrôlée (357) et deux contrôlées versus placebo (358,359) chez des sujets sains indiquent que la supplémentation en vitamine C de 1500 à 3000 mg/j sur une période de plusieurs semaines à plusieurs mois peut augmenter la prolifération lymphocytaire. Cependant, dans l'étude de Nieman et al., l'effet de la supplémentation en vitamine C n'est démontré qu'après pondération du nombre de cellules T. (359)

Dans certaines maladies avec dysfonctionnement phagocytaire, l'activité phagocytaire des patients peut être améliorée par la supplémentation en vitamine C. (360)

En 2014, Mikirova et Hunninghake publient une étude montrant qu'une dose élevée de vitamine C en intraveineuse a un effet positif sur la durée d'une infection à EBV et sur la réduction des niveaux d'anticorps viraux (IgM et IgG à EBV). (361)

Les premières études, notamment de phase I, semblent retrouver une bonne tolérance et une sécurité d'emploi de la vitamine C en perfusion. (362)

Cependant, d'autres travaux restent à mener chez l'humain, relatifs au mode d'administration, à la dose, au calendrier ou à la combinaison de la vitamine C avec d'autres antioxydants. On peut également imaginer que la supplémentation se fasse de façon préventive en préopératoire dans des situations de stress oxydatif majeur comme au début d'une chirurgie cardiaque, d'une transplantation d'organe ou d'une chirurgie gastro-intestinale « lourde ». (363)

c) Rhinites virales

Dès les années 1970, Pauling affirmait que la vitamine C avait des vertus dans les infections nasosinusiennes virales entre autres.

L'activité virostatique de la vitamine C contre le rhinovirus est étudiée depuis plusieurs décennies. (364,365)

Hemilä et Chalker effectuent en 2013 de vastes méta-analyses concernant les associations entre les rhinites et la vitamine C.

Les résultats de la première méta-analyse concernant 29 essais cliniques comprenant 11306 sujets montrent que la supplémentation régulière en vitamine C dans la population ordinaire n'a aucun effet sur l'incidence du rhume.

Dans une autre méta-analyse comparant 31 essais cliniques avec 9745 épisodes de rhume, la durée et la sévérité des symptômes diminuent légèrement avec la consommation régulière préventive de vitamine C (d'environ 8% chez les adultes, 13% chez les enfants), mais cela n'a pas été reproduit dans les quelques essais thérapeutiques qui ont été effectués.

Un seul essai à grande échelle portant sur des adultes montre le bénéfice d'une dose thérapeutique de 8 g lors de l'apparition des symptômes mais sur les sept comparaisons (3249 épisodes), aucun effet constant de la vitamine C curative n'est observé sur la durée ou la gravité des rhinites.

Une revue de littérature systématique effectuée sur 598 participants exposés à de courtes durées de stress physique excessif (marathon, skieurs) révèle que la vitamine C réduit de moitié leur risque de rhume. Dans ces études, au moins 200 mg de vitamine C par jour étaient administrés par voie orale pour la période choisie. (366)

En 2013 également, Hemilä recense trois études évaluant le rôle de la vitamine C sur l'asthme induit par le rhume. Ces études diffèrent considérablement dans leurs méthodes, leurs paramètres et leurs résultats. Cependant, chacune d'elle trouve des avantages de l'administration de la vitamine C ; soit dans le nombre de crises d'asthme, soit dans l'hypersensibilité bronchique, ou dans les caractéristiques de l'asthme. (367)

Allan et Arroll en 2014 concluent qu'un bon nombre des résultats des études sont incohérents et ont de faibles effets, ce qui peut représenter un biais plutôt qu'un effet réel. (368)

Les résultats sont donc très controversés et encore incertains pour conseiller médicalement aux patients la supplémentation en vitamine C dans le cadre des rhinites virales.

5. Autres perspectives

On prête également à l'acide ascorbique de multiples bienfaits controversés. De nombreuses études *in vitro* paraissent prometteuses, mais ne sont pas confortées *in vivo* par des preuves suffisantes.

La vitamine C a ainsi été étudiée, entre autres, dans des crèmes cosmétiques (369), pour la cicatrisation tympanique (370), pour son rôle protecteur contre l'altération des transmissions synaptiques et le dysfonctionnement musculaire dus au plomb (371), pour son lien avec les folates (372), dans l'inhibition de la méthémoglobine (373), dans les maladies inflammatoires chroniques et aiguës (21), ou encore dans la neurogénèse. (374)

D'autres travaux montrent également un effet sur l'activité du cytochrome P450 (375) avec une implication dans la transformation du cholestérol en acides biliaires (376) et peut-être un rôle protecteur quant à la formation des calculs biliaires. (377,378)

In vivo, la vitamine C active la lipoprotéine lipase (LPL) plasmique qui catabolise des triglycérides chez les rats et les lapins (379) mais elle inhibe la LPL cardiaque chez les babouins (380). D'autres auteurs évaluent sa participation dans la synthèse du cholestérol (381) ou du syndrome métabolique et la stéatose hépatique non alcoolique. (303)

On retrouve souvent dans la littérature que la vitamine C participe à la régénération de la vitamine E, principal antioxydant membranaire. Cependant, ce rôle ne semble pas si direct, l'acide lipoïque, le glutathion et le b-carotène semblent interagir entre eux avec la vitamine E afin de maintenir la constance de l'état redox cellulaire. (382)

E. Biologie

Différentes techniques permettent d'évaluer les risques de carence chez les patients.

Tout d'abord il peut s'agir d'un interrogatoire ou d'une enquête alimentaire plus ou moins poussée.

Le Food Frequency Questionnaire (FFQ) est l'outil d'évaluation alimentaire le plus utilisé dans les grandes études épidémiologiques sur l'alimentation et la santé aux Etats Unis. Ce livret auto-administré demande aux participants de déclarer la fréquence de consommation et la taille de la portion d'environ 125 aliments, boissons (ou catégories d'aliments) sur une période définie (par exemple le dernier mois, les trois derniers mois). D'autres questions sur les méthodes d'achat et de préparation des aliments permettent au logiciel d'analyse d'affiner davantage les calculs de nutriments. En 2007, la méta analyse de Dehghan et al. montre qu'il existe une relation modérée entre le questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments (FFQ) et le dosage sanguin de la vitamine C. (383)

A l'inverse, Pennant et al. montrent en 2015 que les concentrations de vitamine C présentent bien une corrélation positive avec l'apport de fruits et de légumes. Cependant, il n'y a pas de relation bien établie dose-concentration, en raison de l'effet plafond de la vitamine C. (384)

En plus des apports évalués par l'interrogatoire, il est possible d'effectuer des dosages de la vitamine C.

Plusieurs techniques et plusieurs cibles peuvent être utilisées.

Par le passé, les méthodes de détections n'étaient pas suffisamment perfectionnées et se sont avérées souvent inexactes. Les mesures des concentrations plasmatiques de vitamine C chez des patients scorbutiques peuvent avoir estimé des valeurs qui étaient deux à trois fois plus élevées que la valeur réelle !

Les nouveaux tests de vitamine C sont beaucoup plus précis et fiables. Ils utilisent généralement la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) pour séparer la vitamine C des autres substances et l'électrochimie (ampérométrie), l'électrochimie à flux (coulométrie), l'ultraviolet (UV) ou la fluorescence pour détecter et mesurer la vitamine C. Plus récemment, la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide a été utilisée pour détecter la vitamine C. (11)

Actuellement, la méthode de référence est la HPLC avec détection électrochimique. (385)

Selon l'OMS, le dosage peut se faire à partir du sérum, des leucocytes ou des érythrocytes.

Tableau 29 : Différents dosages de la vitamine C et seuils de gravité

Sample	Population group	Cut-off to define deficiency		Comments
		Mild	Severe	
Serum/plasma	Applies to all population groups	<0.3mg/100ml	<0.2mg/100ml	Reflects recent intake.
Erythrocytes (RBC)	Applies to all population groups	<0.5mg/100ml	<0.3mg/100ml	Reflects recent intake, but less reliable than serum/plasma ascorbic acid concentration.
Leukocytes	Applies to all population groups	<114 nmol/10 ⁸ cells	<57 nmol/10 ⁸ cells	Reflects body stores. Considered to be the most sensitive indicator of vitamin C status, but as technically complex to measure and interpretation is limited by the absence of standardized reporting procedures, not widely used for population surveys.

Les concentrations d'acide ascorbique dans le plasma sanguin ou le sérum reflètent les apports récents en vitamine C. Ces indicateurs sont plus fiables que les concentrations d'acide ascorbique dans les érythrocytes.

Ainsi, d'un point de vue épidémiologique, l'OMS considère comme carence modérée des concentrations plasmatiques inférieures à 0.3 mg/100 mL soit 17 µmol/L et une carence sévère pour 0.2 mg/100 mL soit 11 µmol/L.

Une autre technique consiste à doser la concentration dans les leucocytes. Cette concentration plus étroitement liée aux concentrations tissulaires fournit probablement l'indicateur le plus sensible de la vitamine C, alors que techniquement difficile, la vitamine C ne résistant pas au traitement de préparation des cellules. Elle est de ce fait peu pratique pour les enquêtes de routine et à grande échelle. (10)

Le dosage dans les urines est aussi possible mais offre peu d'intérêt, hormis pour la recherche.

A titre indicatif, il existe également des bandelettes de détection utilisées par les industries alimentaires. Elles sont utiles pour la détermination rapide et fiable de l'acide ascorbique dans les aliments.

Dans le cadre de ce travail, j'ai rencontré le Dr Stéphanie MENDES, biologiste médicale du laboratoire Bioliance® à Montaigu qui m'a apportée beaucoup d'informations sur le dosage de la vitamine C en pratique.

Le prélèvement doit se faire au laboratoire dans du plasma hépariné, rapidement déprotéinisé puis centrifugé dans les 30 min sous 1 mL d'huile de vaseline à l'abri de la lumière (tube enveloppé dans du papier aluminium) et enfin congelé. La technique consiste en une chromatographie liquide ou une spectrophotométrie.

En chromatographie liquide à haute performance les valeurs normales attendues selon les laboratoires Bioliance® sont de 4.6 à 14.9 mg/l ou 26 à 85 µmol/l.

Il n'y a pas de nécessité d'être à jeun et il peut être pratiqué à tout moment de la journée. Cependant les suppléments peuvent augmenter transitoirement les concentrations de vitamine C dans le sang.

Ce dosage coûte 43 euros + frais de prélèvement et n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

Les valeurs brutes obtenues doivent toujours être interprétées dans leur contexte, supplémentation en cours ou existence d'un syndrome inflammatoire. Ce dernier favorise le transfert de la vitamine C du sérum vers les leucocytes. Il est à l'origine d'une baisse de l'ascorbémie et d'une augmentation de l'acide ascorbique leucocytaire, sans modification du pool total de l'organisme.(7)

Le Dr Marion SANCHEZ travaille au laboratoire d'analyse médicale Bioliance® de Rezé à côté de Nantes.

Après extraction des données de leur logiciel, il ressort 68 demandes de dosages de vitamine C sur la période du 01/12/2015 au 30/11/2016 réalisés chez Cerba® et quelques-uns chez Biomnis®.

14 patients avaient une hypovitaminose C. La majorité des prescriptions (66%) étaient faites par des médecins endocrinologues, les autres relèvent de suivis de chirurgie bariatrique.

Concernant les 14 hypovitaminoses C, 9 demandes viendraient de suivis bariatriques, 1 d'un suivi d'hémodialyse, 1 prescrite par un dermatologue et 3 non identifiées.

Le Dr Sanchez m'a proposé de prendre contact avec le laboratoire RP Lab, avec qui ils travaillent régulièrement, spécialisé dans l'analyse et le dosage de paramètres biologiques, spécifiques à la médecine fonctionnelle et nutritionnelle. Ce laboratoire couvre l'Europe entière, les Etats Unis et l'Asie. Ce dernier, situé en Belgique m'a informé qu'il ne dosait pas la vitamine C par manque de stabilité. Lors des essais menés, une perte de quasi 20 % du taux par la congélation a été observée. Il ne recommande pas l'envoi du prélèvement, celui-ci devant être réalisé le jour même.

F. Ouverture vers la nutrition

D'un point de vue plus global, il existe de multiples pathologies dues à des déséquilibres alimentaires, que ce soit en vitamines, en protéines, en nutriments divers.

En France, dès 2001, le Programme national nutrition santé (PNNS) a été mis en place pour améliorer l'état de santé de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs : la nutrition.

En termes d'alimentation, des repères de consommation de groupes d'aliments ont été diffusés au grand public. La consommation de certains de ces groupes alimentaires est encouragée « *Pour votre santé, mangez au moins cinq fruits et légumes par jour* » et, pour d'autres, la consommation doit être limitée « *Pour votre santé, évitez de manger trop gras, trop sucré, trop salé* ».

De plus, il est désormais obligatoire d'afficher les constituants contenant des allergènes. Depuis décembre 2016, tous les emballages doivent présenter le même tableau nutritionnel en Europe.

D'autres projets sont en cours d'étude. Ils prévoient notamment d'améliorer l'étiquetage alimentaire et d'afficher, sur la face avant des emballages, une information nutritionnelle simplifiée pour catégoriser l'ensemble des aliments et boissons selon leurs caractéristiques nutritionnelles comme l'apport énergétique, la composition en nutriments, voire en ingrédients, en incluant à la fois des composants « à limiter », (les acides gras saturés, les sucres simples,...) et d'autres « à favoriser », comme les fibres.

Cette approche a permis l'élaboration de différents systèmes d'ores et déjà utilisés à travers le monde. Parmi ceux-ci, deux sont développés en Europe : l'un pour l'étiquetage des aliments et boissons, comme le système « clé verte » scandinave, et l'autre pour la suppression de la publicité de certains aliments dans les programmes pour enfants (au Royaume-Uni avec le score développé par la *Food Standards Agency*, FSA).(386)

VIII. Synthèse

L'hypovitaminose C peut se manifester par des symptômes aussi divers que variés. Ils débutent souvent par des signes peu spécifiques à type de fatigue, sensation de lassitude, faiblesse ou irritabilité, apathie. Parfois même un changement de personnalité ou un syndrome extrapyramidal apparaissent. Sur le plan général, une fragilité face aux infections, des oedèmes, une sensibilité musculaire ne sont pas rares.

Etre vigilant à ces premiers symptômes permet d'orienter la démarche diagnostique vers l'interrogatoire alimentaire des patients afin d'éviter les complications hémorragiques buccales (gingivorragies) ou cutanéomuqueuses (pétéchies et ecchymoses spontanées, voire saignements digestifs, articulaires ou diffus).

Le bilan biologique montre généralement une anémie et une leucopénie ; hypoalbuminémie et hypocholestérolémie complètent le tableau. Un bilan de coagulation normal aide à l'élimination des diagnostics différentiels.

Le dosage de la vitamine C permet d'affirmer le diagnostic et aide les patients dans la prise de conscience de leur carence. Il convient toutefois de rappeler qu'une carence cellulaire peut exister malgré des dosages sériques normaux. Ces derniers ne sont pas remboursés, un test thérapeutique d'emblée paraît donc tout à fait justifié.

En France, les recommandations d'apport sont les plus élevées avec 110 mg/j pour l'adulte soit environ l'équivalent de 5 fruits et légumes ou 500 g quotidiens. La vitamine C se trouve en grande quantité, peau incluse, dans les fruits et légumes crus, mais également dans les abats ou certaines épices. Une alimentation diversifiée est généralement suffisante. Cependant la capacité d'absorption étant saturable, il convient d'étaler les apports sur la journée.

La supplémentation peut se justifier pour raisons médicales en cas de carence avérée ou à visée thérapeutique spécifique, par voie entérale ou parentérale. En cas de carence, une supplémentation de 500 mg à 1g répartie en plusieurs prises sur 15 jours à 1 mois semble raisonnable. En cas de symptômes psychiques ou psychiatriques, une supplémentation intraveineuse peut se discuter.

Le plus important restant, bien sûr, de restaurer l'équilibre alimentaire quotidien.

IX. Conclusion

L'hypovitaminose C est loin d'être une maladie du passé. Les premiers symptômes sont, certes, peu spécifiques mais doivent alerter le clinicien. Ils permettent, en effet, de pouvoir éviter les complications hémorragiques dont les conséquences ne sont pas négligeables. Ainsi, l'interrogatoire alimentaire prend toute son importance dans le suivi de nos patients. On accorde souvent à Hippocrate la citation suivante : « Το φάρμακό σου να είναι η τροφή σου », que l'on peut traduire par « Que ton alimentation soit ta première médecine » pour ses théories sur la diététique.

A travers ces quatre situations cliniques, nous avons constaté que cette pathologie touche tous types de personnes et qu'il ne faut pas s'arrêter aux a priori sur les facteurs de risque habituels.

Les bienfaits de la vitamine C sont actuellement étudiés dans de nombreux domaines du fait de ses nombreuses actions et interactions. Ainsi, si l'intérêt de surdoses de vitamine C reste largement contesté, tous les auteurs s'accordent sur l'importance d'en éviter les déficits et carences. Comme le résume parfaitement Confusius « Appliquez-vous à garder en toute chose le juste milieu. »

Alors que le dosage biologique n'est pas remboursé, le traitement, lui, est simple et peu coûteux. Un test thérapeutique peut donc tout à fait se justifier.

L'important étant d'inclure le diagnostic de scorbut dans les diagnostics différentiels en cas de tableau évocateur... et de savoir y penser !

X. Annexes

A. Liste des figures

Figure 1 : Buste d'Hippocrate (460-370 av J.C).....	9
Figure 2 : « Lind soignant des marins scorbutiques », Robert Thom, 1957	10
Figure 3 : Courbe « effet-dose » théorique illustrant la relation entre les niveaux d'apport vitaminique et les effets observés.....	12
Figure 4 : Représentation schématique des différentes sources alimentaires de vitamines	18
Figure 5 : Modèle de transporteurs de la vitamine C dans les cellules épithéliales polarisées.....	21
Figure 6 : Concentration d'acide ascorbique dans le plasma en fonction de différents apports quotidiens per os et concentrations intracellulaires des principales cellules circulantes en fonction des mêmes apports selon Levine et Al.(25,27)	23
Figure 7 : Distribution des différents récepteurs et transporteurs de l'acide ascorbique selon Padayatty et Levine (12)	24
Figure 8 : Concentrations tissulaires et cellulaires moyennes en vitamine C en $\mu\text{mol/L}$ et principales actions physiologiques selon Padayatty et Levine (12)	25
Figure 9 : Relations entre doses absorbées, biodisponibilité, concentrations plasmatiques et cellulaires résultantes et excrétion rénale (12).....	28
Figure 10 : Principaux produits de dégradation de l'acide ascorbique	29
Figure 11 : Rôle de l'acide ascorbique dans l'hydroxylation de la proline nécessaire à la formation du collagène	35
Figure 12 : Intérêt de l'hydroxylation de HIF dans la modulation de la transcription génomique.....	36
Figure 13 : Rôle de la vitamine C dans le catabolisme de la tyrosine	37
Figure 14 : Participation de l'acide ascorbique (AA) à la synthèse de la sérotonine, de la L-DOPA et de la noradrénaline (58).....	37
Figure 15 : Concentrations en acide ascorbique des neutrophiles dans un milieu bactérien	40
Figure 16 : Cascade des conséquences de l'oxydation du LDL.....	41
Figure 17 : Niveaux des marqueurs 8-oxoguanine et 8-oxoadenine dans un milieu avec placebo, vitamine C et après lavage du milieu.....	43
Figure 18 : Rôle de la vitamine C dans la modulation des fonctions striatales.....	52
Figure 19 : Scanner abdominal injecté d'un patient scorbutique montrant une hémorragie intraluminaire de l'intestin grêle proximal avec iléus	57
Figure 20 : Courbe expliquant la relation entre les BNM et ANC.....	64
Figure 21 : illustration de la formation de H_2O_2 et du radical ascorbique lors d'injection de fortes concentrations d'acide ascorbique intraveineux	132

B. Liste des tableaux

Tableau 1 : Noms chimiques, formes actives et rôles physiologiques	13
Tableau 2 : Signes cliniques des différentes carences vitaminiques	15
Tableau 3 : Effets putatifs enzymatiques et non enzymatiques de la vitamine C chez les mammifères et les champignons(13)	33
Tableau 4 : Proposition de critères définissant le scorbut neuropsychiatrique	54
Tableau 5 : Facteurs de risque de carence en vitamine C chez les patients	55
Tableau 6 : Bilan des références nutritionnelles en vitamine C (mg/j) pour l'adulte en 2017	65
Tableau 7 : Apports nutritionnels recommandés en vitamine C depuis 2004 selon l'OMS pour divers sous-groupes de population.....	66
Tableau 8 : Apports maximaux tolérables en vitamine C selon l'OMS depuis 2004	67
Tableau 9 : RDA pour la vitamine C aux USA.....	68
Tableau 10 : UL pour la vitamine C aux USA	68
Tableau 11 : RDA actuelles en vitamine C pour l'enfant selon le ministère de la santé de Singapour	69
Tableau 12 : ANC selon l'Afssa (actuellement Anses) depuis 2001.....	70
Tableau 13 : Valeurs de référence actuelles d'apports en vitamine C pour les sociétés allemandes, suisses et autrichiennes	71
Tableau 14 : Recommandations du NCM pour la vitamine C en 2014	72
Tableau 15 : Prévalence du scorbut parmi les réfugiés de la corne d'Afrique entre 1982 et 1991.....	76
Tableau 16 : Apports en vitamine C (mg/j) et prévalence des carences d'apports (% de la population sous les BNM) en Europe par pays et groupe de population selon l'année	78
Tableau 17 : Déficit en vitamine C sérique (<11,4 µmol / L) de personnes de différents groupes d'âge ou de race ethnique, stratifiées selon le sexe avec des limites de confiance supérieure (UL) et inférieure (LL) de 95% aux États-Unis, pour 1988-1994 et 2003-2004	80
Tableau 18 : Déficit en vitamine C sérique (<11,4µmol / L) chez les personnes de 20 ans et plus dans différentes catégories de tabagisme, IMC ou statut socio-économique, stratifié selon le sexe avec des limites de confiance supérieure (UL) et inférieure (LL) de 95%.....	81
Tableau 19 : Les 20 aliments les plus riches en vitamine C selon la table Ciqual 2016 avec leur teneur moyenne, minimale et maximale et catégorie	114
Tableau 20 : Teneur en vitamine C de 100 g d'abricot selon son mode de conservation (en mg) selon la table Ciqual 2016.....	115
Tableau 21 : Teneur en vitamine C de 100 g de pêche selon son mode de conservation (en mg) selon la table Ciqual 2016.....	115

<u>Tableau 22</u> : Comparaison entre teneur en vitamine C d'une pomme avec et sans peau (en mg/100 g)	115
<u>Tableau 23</u> : Comparaison entre les teneurs en vitamine C des jus de fruits maison et pur jus selon la table Ciqual 2016 (en mg/100 g)	116
<u>Tableau 24</u> : Comparaison entre la teneur de 100 g de haricots verts selon le mode de conservation (Ciqual 2016) ...	117
<u>Tableau 25</u> : Comparaison entre la teneur de 100 g de haricots verts selon le mode de conservation (Ciqual 2016) ...	117
<u>Tableau 26</u> : Les 10 épices contenant le plus de vitamine C selon la table Ciqual 2016 (en mg/100 g)	118
<u>Tableau 27</u> : Teneur en vitamine C d'abats selon la table Ciqual 2016 (en mg/100 g)	118
<u>Tableau 28</u> : Effets de la vitamine C sur la sphère digestive selon la revue de littérature de Masri et al. 2015.....	130

XI. Bibliographie

1. Khonsari H, Grandière-Perez L, Caumes E. [Scurvy, a re-emerging disease]. *Rev Med Interne*. nov 2005;26(11):885-90.
2. Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A. Scurvy: Past, present and future. *Eur J Intern Med*. avr 2011;22(2):147-52.
3. riauxcorbut [Internet]. [cité 4 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.napoleonicsociety.com/french/riaudscorbut.html>
4. Agence Parcs Canada G du C. Parcs Canada - Lieu historique national Cartier-Brébeuf - L'hivernage de 1535-1536 [Internet]. 2009 [cité 4 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.pc.gc.ca/fra/lhn-nhs/qc/cartierbrebeuf/natcul/natcul2/c.aspx>
5. Guillard J-C. [What is a vitamin?]. *Rev Prat*. oct 2013;63(8):1060-9.
6. Que sont les vitamines ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 7 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines>
7. Fain O. [Vitamin C]. *Rev Prat*. oct 2013;63(8):1091-6.
8. Agius F, González-Lamothe R, Caballero JL, Muñoz-Blanco J, Botella MA, Valpuesta V. Engineering increased vitamin C levels in plants by overexpression of a D-galacturonic acid reductase. *Nat Biotechnol*. 13 jan 2003;21(2):177-81.
9. Analyse des variations de la teneur en vitamine C dans le fruit de tomate et rôle de l'environnement lumineux - document [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00585438/document>
10. [guide_food_fortification_micronutrients.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/guide_food_fortification_micronutrients.pdf) [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/nutrition/publications/guide_food_fortification_micronutrients.pdf?ua=1
11. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known, the unknown, and Goldilocks. *Oral Dis*. 25 jan 2016;
12. Herbig A-L, Renard CMGC. Factors that impact the stability of vitamin C at intermediate temperatures in a food matrix. *Food Chem*. 1 avr 2017;220:444-51.
13. Ahmad I, Sheraz MA, Ahmed S, Shaikh RH, Vaid FHM, ur Rehman Khattak S, et al. Photostability and interaction of ascorbic acid in cream formulations. *AAPS PharmSciTech*. sept 2011;12(3):917-23.
14. Spanyol P, Kevei P. Über die Stabilisierung von Vitamin C in Lebensmitteln: I. Mitteilung. *Z Für Lebensm-Unters -Forsch*. mai 1963;120(1):1-17.
15. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 6 février 2001 d'une demande d'avis sur le dossi - NUT2008sa0212.pdf [Internet]. [cité 6 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2008sa0212.pdf>
16. Verbeyst L, Bogaerts R, Van der Plancken I, Hendrickx M, Van Loey A. Modelling of Vitamin C

Degradation during Thermal and High-Pressure Treatments of Red Fruit. *Food Bioprocess Technol.* avr 2013;6(4):1015-23.

17. Bachar M, Raimann JG, Kotanko P. Impulsive mathematical modeling of ascorbic acid metabolism in healthy subjects. *J Theor Biol.* 7 mar 2016;392:35-47.
18. Nishikimi M, Yagi K. Molecular basis for the deficiency in humans of gulonolactone oxidase, a key enzyme for ascorbic acid biosynthesis. *Am J Clin Nutr.* déc 1991;54(6 Suppl):1203S-1208S.
19. Tsukaguchi H, Tokui T, Mackenzie B, Berger UV, Chen XZ, Wang Y, et al. A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature.* 6 mai 1999;399(6731):70-5.
20. Duconge J, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, Jackson JA, Warnock W, Riordan NH. Pharmacokinetics of vitamin C: insights into the oral and intravenous administration of ascorbate. *P R Health Sci J.* mar 2008;27(1):7-19.
21. Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta.* déc 2012;1826(2):443-57.
22. Malo C, Wilson JX. Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles. *J Nutr.* jan 2000;130(1):63-9.
23. Graumlich JF, Ludden TM, Conry-Cantilena C, Cantilena LR, Wang Y, Levine M. Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharm Res.* sept 1997;14(9):1133-9.
24. Screening for Vitamin C in the Urine: Is it Clinically Significant? - 89024082_jom.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2016]. Disponible sur: https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2014/12/89024082_jom.pdf
25. Meister A. Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J Biol Chem.* 1 avr 1994;269(13):9397-400.
26. Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv Nutr Bethesda Md.* mar 2011;2(2):78-88.
27. Knight J, Madduma-Liyanage K, Mobley JA, Assimos DG, Holmes RP. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis.* août 2016;44(4):289-97.
28. Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci.* 14 août 2001;98(17):9842-6.
29. Tu H, Li H, Wang Y, Niyyati M, Wang Y, Leshin J, et al. Low Red Blood Cell Vitamin C Concentrations Induce Red Blood Cell Fragility: A Link to Diabetes Via Glucose, Glucose Transporters, and Dehydroascorbic Acid. *EBioMedicine.* nov 2015;2(11):1735-50.
30. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med.* 1 sept 2011;51(5):1000-13.
31. Qiao H, May JM. Regulation of the human ascorbate transporter SVCT2 exon 1b gene by zinc-finger transcription factors. *Free Radic Biol Med.* 1 mai 2011;50(9):1196-209.
32. Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, Simcock JW, Vissers MC. Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr.* avr

2013;97(4):800-7.

33. Padayatty SJ, Doppman JL, Chang R, Wang Y, Gill J, Papanicolaou DA, et al. Human adrenal glands secrete vitamin C in response to adrenocorticotrophic hormone. *Am J Clin Nutr.* juil 2007;86(1):145-9.
34. Koba H, Kawao K, Yamashita K. Effect of human chorionic gonadotrophin on the discharge of ascorbic acid from the canine testis. *Tohoku J Exp Med.* mai 1971;104(1):65-71.
35. Musicki B, Kodaman PH, Aten RF, Behrman HR. Endocrine regulation of ascorbic acid transport and secretion in luteal cells. *Biol Reprod.* fév 1996;54(2):399-406.
36. Corti A, Casini AF, Pompella A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. *Arch Biochem Biophys.* 15 août 2010;500(2):107-15.
37. ODDDB.org: Open Drug Database | Médicaments | Information professionnelle [Internet]. [cité 4 déc 2016]. Disponible sur: <http://ch.oddb.org/fr/gcc/fachinfo/reg/33670/chapter/kinetic/currency/USD>
38. ODDDB.org: Open Drug Database | Médicaments | Information professionnelle [Internet]. [cité 4 déc 2016]. Disponible sur: <http://ch.oddb.org/fr/gcc/fachinfo/reg/26762>
39. Raimann JG, Levin NW, Craig RG, Sirover W, Kotanko P, Handelman G. Is vitamin C intake too low in dialysis patients? *Semin Dial.* fév 2013;26(1):1-5.
40. Young JI, Züchner S, Wang G. Regulation of the Epigenome by Vitamin C. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:545-64.
41. Levine SZ, Marples E, Gordon HH. A defect in the metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants. i. identification and assay of intermediary products. *J Clin Invest.* mar 1941;20(2):199-207.
42. Kumar D, Mains RE, Eipper BA. 60 years of POMC: From POMC and α -MSH to PAM, molecular oxygen, copper, and vitamin C. *J Mol Endocrinol.* mai 2016;56(4):T63-76.
43. Sullivan TA, Uschmann B, Hough R, Leboy PS. Ascorbate modulation of chondrocyte gene expression is independent of its role in collagen secretion. *J Biol Chem.* 9 sept 1994;269(36):22500-6.
44. Geesin JC, Darr D, Kaufman R, Murad S, Pinnell SR. Ascorbic acid specifically increases type I and type III procollagen messenger RNA levels in human skin fibroblast. *J Invest Dermatol.* avr 1988;90(4):420-4.
45. Franke K, Gassmann M, Wielockx B. Erythrocytosis: the HIF pathway in control. *Blood.* 15 août 2013;122(7):1122-8.
46. Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest.* sept 2013;123(9):3664-71.
47. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:39-56.
48. Catrina S-B. Impaired hypoxia-inducible factor (HIF) regulation by hyperglycemia. *J Mol Med Berl Ger.* oct 2014;92(10):1025-34.

49. Ichiki T, Sunagawa K. Novel roles of hypoxia response system in glucose metabolism and obesity. *Trends Cardiovasc Med.* juil 2014;24(5):197-201.
50. Borsi E, Terragna C, Brioli A, Tacchetti P, Martello M, Cavo M. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factor 1 alpha in multiple myeloma. *Transl Res J Lab Clin Med.* juin 2015;165(6):641-50.
51. Dann CE, Bruick RK, Deisenhofer J. Structure of factor-inhibiting hypoxia-inducible factor 1: An asparaginyl hydroxylase involved in the hypoxic response pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 nov 2002;99(24):15351-6.
52. Lando D, Peet DJ, Gorman JJ, Whelan DA, Whitelaw ML, Bruick RK. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev.* 15 juin 2002;16(12):1466-71.
53. Biosynthèse de la carnitine chez les mammifères - document [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00897984/document>
54. Englard S, Seifter S. The biochemical functions of ascorbic acid. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:365-406.
55. Lindblad B, Lindstedt G, Lindstedt S. The mechanism of enzymic formation of homogentisate from p-hydroxyphenylpyruvate. *J Am Chem Soc.* 16 déc 1970;92(25):7446-9.
56. Cieńska M, Labus K, Lewańczuk M, Koźlecki T, Liesiene J, Bryjak J. Effective L-Tyrosine Hydroxylation by Native and Immobilized Tyrosinase. *PloS One.* 2016;11(10):e0164213.
57. Bobst A, Viscontini M. De la chimie des ptérines. 15^e communication. Hydroxylation non-enzymatique de la phénylalanine en tyrosine à l'aide de ptérines tétrahydrogénées. *Helv Chim Acta.* 10 mar 1966;49(2):884-8.
58. Meredith ME, May JM. Regulation of embryonic neurotransmitter and tyrosine hydroxylase protein levels by ascorbic acid. *Brain Res.* 20 nov 2013;1539:7-14.
59. Camarena V, Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci CMLS.* avr 2016;73(8):1645-58.
60. Hallberg L, Brune M, Rossander-Hulthén L. Is there a physiological role of vitamin C in iron absorption? *Ann N Y Acad Sci.* 1987;498:324-32.
61. Sram RJ, Binkova B, Rossner P. Vitamin C for DNA damage prevention. *Mutat Res.* 1 mai 2012;733(1-2):39-49.
62. Wang Y, Russo TA, Kwon O, Chanock S, Rumsey SC, Levine M. Ascorbate recycling in human neutrophils: induction by bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 déc 1997;94(25):13816-9.
63. Wright ME, Andreotti G, Lissowska J, Yeager M, Zatonski W, Chanock SJ, et al. Genetic variation in sodium-dependent ascorbic acid transporters and risk of gastric cancer in Poland. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juil 2009;45(10):1824-30.
64. Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci.* oct 2012;57(10):2504-15.
65. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-

oxidant properties. *Nature*. 9 avr 1998;392(6676):559.

66. Lee SH, Oe T, Blair IA. Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. *Science*. 15 juin 2001;292(5524):2083-6.
67. Brown TM. Neuropsychiatric scurvy. *Psychosomatics*. fév 2015;56(1):12-20.
68. Wambier CG, Cappel MA, Werner B, Rodrigues E, Schumacher Welling MS, Montemór Netto MR, et al. Dermoscopic diagnosis of scurvy. *J Am Acad Dermatol*. fév 2017;76(2S1):S52-4.
69. Levavasseur M, Becquart C, Pape E, Pigeyre M, Rousseaux J, Staumont-Sallé D, et al. Severe scurvy: an underestimated disease. *Eur J Clin Nutr*. sept 2015;69(9):1076-7.
70. Olmedo JM, Yiannias JA, Windgassen EB, Gornet MK. Scurvy: a disease almost forgotten. *Int J Dermatol*. août 2006;45(8):909-13.
71. Cinotti E, Perrot J-L, Labeille B, Cambazard F. A dermoscopic clue for scurvy. *J Am Acad Dermatol*. jan 2015;72(1 Suppl):S37-38.
72. Bastida J, Dehesa LA, de la Rosa P. [Pale orange perifollicular halo as a dermoscopic sign in scurvy]. *Actas Dermosifiliogr*. déc 2008;99(10):827-8.
73. Fleming JD, Martin B, Card DJ, Mellerio JE. Pain, purpura and curly hairs. *Clin Exp Dermatol*. déc 2013;38(8):940-2.
74. Michiels M, Mellema M, Peters FPJ. [Haemorrhages due to vitamin C deficiency. Scurvy in the 21st century]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A1638.
75. Francescone MA, Levitt J. Scurvy masquerading as leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of the literature. *Cutis*. oct 2005;76(4):261-6.
76. Blee TH, Cogbill TH, Lambert PJ. Hemorrhage associated with vitamin C deficiency in surgical patients. *Surgery*. avr 2002;131(4):408-12.
77. Kwack MH, Shin SH, Kim SR, Im SU, Han IS, Kim MK, et al. L-Ascorbic acid 2-phosphate promotes elongation of hair shafts via the secretion of insulin-like growth factor-1 from dermal papilla cells through phosphatidylinositol 3-kinase. *Br J Dermatol*. juin 2009;160(6):1157-62.
78. Kim JH, Kim W-K, Sung YK, Kwack MH, Song SY, Choi J-S, et al. The molecular mechanism underlying the proliferating and preconditioning effect of vitamin C on adipose-derived stem cells. *Stem Cells Dev*. 15 juin 2014;23(12):1364-76.
79. Kim SR, Cha SY, Kim MK, Kim JC, Sung YK. Induction of versican by ascorbic acid 2-phosphate in dermal papilla cells. *J Dermatol Sci*. juil 2006;43(1):60-2.
80. Rebec GV, Wang Z. Behavioral activation in rats requires endogenous ascorbate release in striatum. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 jan 2001;21(2):668-75.
81. Chen Y, Curran CP, Nebert DW, Patel KV, Williams MT, Vorhees CV. Effect of vitamin C deficiency during postnatal development on adult behavior: functional phenotype of Gulo^{-/-} knockout mice. *Genes Brain Behav*. avr 2012;11(3):269-77.
82. Harrison FE, Yu SS, Van Den Bossche KL, Li L, May JM, McDonald MP. Elevated oxidative stress and sensorimotor deficits but normal cognition in mice that cannot synthesize ascorbic acid.

J Neurochem. août 2008;106(3):1198-208.

83. Logroscino G, Gao X, Chen H, Wing A, Ascherio A. Dietary iron intake and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 15 déc 2008;168(12):1381-8.
84. Paraskevas GP, Kapaki E, Petropoulou O, Anagnostouli M, Vagenas V, Papageorgiou C. Plasma levels of antioxidant vitamins C and E are decreased in vascular parkinsonism. *J Neurol Sci.* 15 nov 2003;215(1-2):51-5.
85. King D, Playfer JR, Roberts NB. Concentrations of vitamins A, C and E in elderly patients with Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* août 1992;68(802):634-7.
86. Noble M, Healey CS, McDougal-Chukwumah LD, Brown TM. Old disease, new look? A first report of parkinsonism due to scurvy, and of refeeding-induced worsening of scurvy. *Psychosomatics.* juin 2013;54(3):277-83.
87. Shavit I, Brown TM. Simultaneous scurvy and Wernicke's encephalopathy in a patient with an ascorbate-responsive dyskinesia. *Psychosomatics.* avr 2013;54(2):181-6.
88. Kinsman RA, Hood J. Some behavioral effects of ascorbic acid deficiency. *Am J Clin Nutr.* avr 1971;24(4):455-64.
89. Schuman RW, Rahmin M, Dannenberg AJ. Scurvy and the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc.* fév 1997;45(2):195-6.
90. Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr.* avr 1971;24(4):432-43.
91. Eldridge CF, Bunge MB, Bunge RP, Wood PM. Differentiation of axon-related Schwann cells in vitro. I. Ascorbic acid regulates basal lamina assembly and myelin formation. *J Cell Biol.* août 1987;105(2):1023-34.
92. Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matrisciano F, et al. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 mar 2013;110(12):4804-9.
93. Harsing LG, Sershen H, Toth E, Hashim A, Ramacci MT, Lajtha A. Acetyl-L-carnitine releases dopamine in rat corpus striatum: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol.* 21 juil 1992;218(1):117-21.
94. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, Bamford P, Shi D, Hopkins I, et al. Metabolism of acetyl-L-carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *J Neurochem.* août 2010;114(3):820-31.
95. Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K, Waki H, Ando S, Tanaka Y. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int.* juil 2010;10 Suppl 1:S99-106.
96. Rebouche CJ. Renal handling of carnitine in experimental vitamin C deficiency. *Metabolism.* déc 1995;44(12):1639-43.
97. Levavasseur M, Becquart C, Pape E, Pigeyre M, Rousseaux J, Staumont-Sallé D, et al. Severe scurvy: an underestimated disease. *Eur J Clin Nutr.* sept 2015;69(9):1076-7.
98. Boulinguez S, Bouyssou-Gauthier M, De Vençay P, Bedane C, Bonnetblanc J. [Scurvy presenting

- with ecchymotic purpura and hemorrhagic ulcers of the lower limbs]. *Ann Dermatol Venereol.* mai 2000;127(5):510□2.
99. Hood J, Burns CA, Hodges RE. Sjögren's syndrome in scurvy. *N Engl J Med.* 14 mai 1970;282(20):1120□4.
 100. Enwonwu CO. Ascorbate status and xerostomia. *Med Hypotheses.* sept 1992;39(1):53□7.
 101. Horrobin DF, Campbell A. Sjogren's syndrome and the sicca syndrome: the role of prostaglandin E1 deficiency. Treatment with essential fatty acids and vitamin C. *Med Hypotheses.* mar 1980;6(3):225□32.
 102. de Jong TMH, Jochens A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Dommisch H, Graetz C, et al. SLC23A1 polymorphism rs6596473 in the vitamin C transporter SVCT1 is associated with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* juin 2014;41(6):531□40.
 103. Poussier M, Osmak L, Naouri A, Rouber X. Intestinal disorders caused by scurvy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* avr 2014;38(2):e39-40.
 104. Moser MA, Chun OK. Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies. *Int J Mol Sci.* 12 août 2016;17(8).
 105. Kupari M, Rapola J. Reversible pulmonary hypertension associated with vitamin C deficiency. *Chest.* juil 2012;142(1):225□7.
 106. Asquith P, Oelbaum MH, Dawson DW. Scorbutic megaloblastic anaemia responding to ascorbic acid alone. *Br Med J.* 18 nov 1967;4(5576):402.
 107. Fain O. Musculoskeletal manifestations of scurvy. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mar 2005;72(2):124□8.
 108. Gupta S, Kanojia R, Jaiman A, Sabat D. Scurvy: An unusual presentation of cerebral palsy. *World J Orthop.* 18 mai 2012;3(5):58□61.
 109. Ragunatha S, Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Deshmukh NS. Diffuse nonscarring alopecia of scalp: an indicator of early infantile scurvy? *Pediatr Dermatol.* déc 2008;25(6):644□6.
 110. Dey F, Möller A, Kemkes-Matthes B, Wilbrand J-F, Krombach GA, Neubauer B, et al. Reduced platelet aggregation in a boy with scurvy. *Klin Padiatr.* nov 2012;224(7):448□52.
 111. Les apports nutritionnels conseillés | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-apports-nutritionnels-conseill%C3%A9s>
 112. Microsoft Word - Besoins nutritionnels.doc - nutrition-polycopie-besoins-nutritionnels-adultes-evaluation-etat-nutritionnel.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.fascicules.fr/data/consulter/nutrition-polycopie-besoins-nutritionnels-adultes-evaluation-etat-nutritionnel.pdf>
 113. L'Anses actualise les repères de consommations alimentaires pour la population française | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-actualise-les-rep%C3%A8res-de-consommations-alimentaires-pour-la-population-fran%C3%A7aise>

114. WHO | Promoting fruit and vegetable consumption around the world [Internet]. WHO. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/en/>
115. OMS | Promouvoir la consommation de fruits et légumes dans le monde [Internet]. WHO. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/fr/>
116. Organisation mondiale de la santé. Directives sur l'enrichissement des aliments en micronutriments. Genève: OMS; 2011.
117. Nutrient Recommendations : Dietary Reference Intakes (DRI) [Internet]. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: https://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx
118. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/>
119. Vitamin C | Nutrient Reference Values [Internet]. [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: </nutrients/vitamin-c>
120. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 22 nov 2004;164(21):2335-42.
121. Vitamine C ou acide ascorbique | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c-ou-acide-ascorbique>
122. German Nutrition Society (DGE). New Reference Values for Vitamin C Intake. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(1):13-20.
123. Nordic nutrition recommendations 2012. Place of publication not identified: Nordic Council Of Ministe; 2014.
124. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 12 nov 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004072.pub3>
125. OMS | Principes directeurs pour l'alimentation des enfants de 6 à 24 mois qui ne sont pas allaités au sein [Internet]. WHO. [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593431/fr/
126. World Health Organization. Ulcere de buruli. Place of publication not identified: World Health Organization; 2006.
127. OMS | Suppléments alimentaires pour la prise en charge de la malnutrition aiguë modérée chez les nourrissons [Internet]. WHO. [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/nutrition/publications/moderate_malnutrition/9789241504423/fr/
128. Alexandrescu DT, Dasanu CA, Kauffman CL. Acute scurvy during treatment with interleukin-2. *Clin Exp Dermatol.* oct 2009;34(7):811-4.
129. Talwar D, McConnachie A, Welsh P, Upton M, O'Reilly D, Davey Smith G, et al. Which

circulating antioxidant vitamins are confounded by socioeconomic deprivation? The MIDSPAN family study. *PLoS One*. 25 juin 2010;5(6):e11312.

130. Gropper SS. *Advanced nutrition and human metabolism*. 6th Ed. Belmont, OH: Cengage Learning; 2012.
131. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *BioFactors Oxf Engl*. fév 2009;35(1):5-13.
132. Riess KP, Farnen JP, Lambert PJ, Mathiason MA, Kothari SN. Ascorbic acid deficiency in bariatric surgical population. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. fév 2009;5(1):81-6.
133. Christen S, Finckh B, Lykkesfeldt J, Gessler P, Frese-Schaper M, Nielsen P, et al. Oxidative stress precedes peak systemic inflammatory response in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Free Radic Biol Med*. 15 mai 2005;38(10):1323-32.
134. Singer RF. Vitamin C supplementation in kidney failure: effect on uraemic symptoms. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. fév 2011;26(2):614-20.
135. Finkelstein FO, Juergensen P, Wang S, Santacroce S, Levine M, Kotanko P, et al. Hemoglobin and plasma vitamin C levels in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. fév 2011;31(1):74-9.
136. WHO | Scurvy and its prevention and control in major emergencies [Internet]. WHO. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO_NHD_99.11/en/
137. C:\ZITA\SCURVY.PDF - WHO_NHD_99.11.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66962/1/WHO_NHD_99.11.pdf
138. Grusin H, Kincaid-Smith PS. Scurvy in adult Africans; a clinical, haematological, and pathological study. *Am J Clin Nutr*. oct 1954;2(5):323-35.
139. Nutrition. Nutritional and health status of displaced persons, Sudan, 1988-1989. *Releve Epidemiol Hebd*. 25 mai 1990;65(21):162-4.
140. Desenclos JC, Berry AM, Padt R, Farah B, Segala C, Nabil AM. Epidemiological patterns of scurvy among Ethiopian refugees. *Bull World Health Organ*. 1989;67(3):309-16.
141. Toole MJ. Micronutrient deficiencies in refugees. *Lancet Lond Engl*. 16 mai 1992;339(8803):1214-6.
142. Parvianinen MT, Salonen JT. Vitamin C status of 54-year old eastern Finnish men throughout the year. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 1990;60(1):47-51.
143. Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(2-4):84-95.
144. Wrieden WL, Hannah MK, Bolton-Smith C, Tavendale R, Morrison C, Tunstall-Pedoe H. Plasma vitamin C and food choice in the third Glasgow MONICA population survey. *J Epidemiol Community Health*. mai 2000;54(5):355-60.

145. Finch S, Doyle W, Lowe C, Bates CJ, Prentice A, Clarke PC. The National Diet and Nutrition Survey: people aged 65 years and over. *Nutr Food Sci.* juin 1998;98(3):133-4.
146. Elia M, Stratton RJ. Geographical inequalities in nutrient status and risk of malnutrition among English people aged 65 y and older. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* déc 2005;21(11-12):1100-6.
147. Ruston D, Great Britain, Food Standards Agency, Great Britain, Department of Health, Great Britain, et al. Adults aged 19 to 64 years. Vol 4, Vol 4,. London: TSO; 2004.
148. Mosdøl A, Erens B, Brunner EJ. Estimated prevalence and predictors of vitamin C deficiency within UK's low-income population. *J Public Health Oxf Engl.* déc 2008;30(4):456-60.
149. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Devanlay M, Keller H, Bourgeois C, et al. Vitamin status of a healthy French population: dietary intakes and biochemical markers. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr.* 1994;64(3):220-32.
150. Malmauret L, Leblanc J, Cuvelier I, Verger P. Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. *Eur J Clin Nutr.* avr 2002;56(4):313-20.
151. Raynaud-Simon A, Cohen-Bittan J, Gouronnec A, Pautas E, Senet P, Verny M, et al. Scurvy in hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging.* juin 2010;14(6):407-10.
152. McQuillan GM, McLean JE, Chiappa M, Corporation H, Lukacs SL. National Health and Nutrition Examination Survey Biospecimen Program: NHANES III (1988-1994) and NHANES 1999-2014. *Vital Health Stat 2.* juil 2015;(170):1-14.
153. Johnston CS, Thompson LL. Vitamin C status of an outpatient population. *J Am Coll Nutr.* août 1998;17(4):366-70.
154. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA.* 21 avr 1999;281(15):1415-23.
155. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr.* nov 2009;90(5):1252-63.
156. Severs D, Williams T, Davies JW. Infantile scurvy--a public health problem. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* mai 1961;52:214-20.
157. Turner E, Pitt D, Thomson R. Scurvy yesterday and today. *Med J Aust.* 22 août 1959;46(2):243-6.
158. Food security in the Russian Federation [Internet]. [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.fao.org/docrep/007/y5069e/y5069e06.htm>
159. Paalanen L, Prättälä R, Alfthan G, Salminen I, Laatikainen T. Vegetable and fruit consumption, education and plasma vitamin C concentration in Russian and Finnish Karelia, 1992-2002. *Public Health Nutr.* oct 2014;17(10):2278-86.
160. Cheung E, Mutahar R, Assefa F, Ververs M-T, Nasiri SM, Borrel A, et al. An epidemic of scurvy in Afghanistan: assessment and response. *Food Nutr Bull.* sept 2003;24(3):247-55.
161. Gabb G, Gabb B. Scurvy not rare. *Aust Fam Physician.* juil 2015;44(7):438-40.

162. Shim JE, Paik HY, Shin CS, Park KS, Lee HK. Vitamin C nutriture in newly diagnosed diabetes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2010;56(4):217-21.
163. Christie-David DJ, Gunton JE. Vitamin C deficiency and diabetes mellitus - easily missed? *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. fév 2017;34(2):294-6.
164. Afkhami-Ardekani M, Shojaoddiny-Ardekani A. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian J Med Res*. nov 2007;126(5):471-4.
165. Hoffman RP, Dye AS, Bauer JA. Ascorbic acid blocks hyperglycemic impairment of endothelial function in adolescents with type 1 diabetes: Ascorbic acid and hyperglycemia. *Pediatr Diabetes*. déc 2012;13(8):607-10.
166. Hoffman RP. Vascular endothelial dysfunction and nutritional compounds in early type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. mai 2014;10(3):201-7.
167. Tabatabaei-Malazy O, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. Influence of ascorbic acid supplementation on type 2 diabetes mellitus in observational and randomized controlled trials; a systematic review with meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2014;17(4):554-82.
168. Montero D, Walther G, Stehouwer CDA, Houben AJHM, Beckman JA, Vinet A. Effect of antioxidant vitamin supplementation on endothelial function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. fév 2014;15(2):107-16.
169. Khodaeian M, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M, Farzadfar F, Amini P, Larijani B. Effect of vitamins C and E on insulin resistance in diabetes: a meta-analysis study. *Eur J Clin Invest*. nov 2015;45(11):1161-74.
170. Mason SA, Della Gatta PA, Snow RJ, Russell AP, Wadley GD. Ascorbic acid supplementation improves skeletal muscle oxidative stress and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes: Findings of a randomized controlled study. *Free Radic Biol Med*. avr 2016;93:227-38.
171. May JM. Ascorbic acid repletion: A possible therapy for diabetic macular edema? *Free Radic Biol Med*. mai 2016;94:47-54.
172. Liao K-H, Mei Q-Y, Zhou Y-C. [Determination of antioxidants in plasma and erythrocyte in patients with epilepsy]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. fév 2004;29(1):72-4.
173. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. jan 2001;303(1-2):19-24.
174. Yamamoto N, Kabuto H, Matsumoto S, Ogawa N, Yokoi I. alpha-Tocopheryl-L-ascorbate-2-O-phosphate diester, a hydroxyl radical scavenger, prevents the occurrence of epileptic foci in a rat model of post-traumatic epilepsy. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol*. juin 2002;8(3):205-14.
175. Tomé A da R, Ferreira PMP, Freitas RM de. Inhibitory action of antioxidants (ascorbic acid or alpha-tocopherol) on seizures and brain damage induced by pilocarpine in rats. *Arq Neuropsiquiatr*. juin 2010;68(3):355-61.
176. Schneider Oliveira M, Flávia Furian A, Freire Royes LF, Rechia Figuera M, de Carvalho Myskiw J, Gindri Fiorenza N, et al. Ascorbate modulates pentylentetrazol-induced convulsions

biphasically. *Neuroscience*. 2004;128(4):721-8.

177. González-Ramírez M, Razo-Juárez LI, Sauer-Ramírez JL, González-Trujano ME, Salgado-Ceballos H, Orozco-Suarez S. Anticonvulsive effect of vitamin C on pentylenetetrazol-induced seizures in immature rats. *Pharmacol Biochem Behav*. déc 2010;97(2):267-72.
178. Odumosu A, Wilson CW. Proceedings: The relationship of ascorbic acid to leptazol-induced convulsions in guinea-pigs. *Br J Pharmacol*. mar 1974;50(3):471P-472P.
179. Ayyildiz M, Coskun S, Yildirim M, Agar E. The effects of ascorbic acid on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia*. juil 2007;48(7):1388-95.
180. Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity. *Seizure*. mar 2010;19(2):102-8.
181. Warner TA, Kang J-Q, Kennard JA, Harrison FE. Low brain ascorbic acid increases susceptibility to seizures in mouse models of decreased brain ascorbic acid transport and Alzheimer's disease. *Epilepsy Res*. fév 2015;110:20-5.
182. Tutkun E, Arslan G, Soslu R, Ayyildiz M, Agar E. Long-term ascorbic acid administration causes anticonvulsant activity during moderate and long-duration swimming exercise in experimental epilepsy. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)*. 2015;75(2):192-9.
183. Santos IMS, Tomé A da R, Saldanha GB, Ferreira PMP, Militão GCG, Freitas RM de. Oxidative stress in the hippocampus during experimental seizures can be ameliorated with the antioxidant ascorbic acid. *Oxid Med Cell Longev*. oct 2009;2(4):214-21.
184. Lam V, Hackett M, Takechi R. Antioxidants and Dementia Risk: Consideration through a Cerebrovascular Perspective. *Nutrients*. 20 déc 2016;8(12):828.
185. Rivière S, Birlouez-Aragon I, Nourhashémi F, Vellas B. Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. *Int J Geriatr Psychiatry*. nov 1998;13(11):749-54.
186. Charlton KE, Rabinowitz TL, Geffen LN, Dhansay MA. Lowered plasma vitamin C, but not vitamin E, concentrations in dementia patients. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(2):99-107.
187. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 26 juin 2002;287(24):3223-9.
188. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*. jan 2004;61(1):82-8.
189. Li Y, Liu S, Man Y, Li N, Zhou YU. Effects of vitamins E and C combined with β -carotene on cognitive function in the elderly. *Exp Ther Med*. avr 2015;9(4):1489-93.
190. Harrison FE, Hosseini AH, McDonald MP, May JM. Vitamin C reduces spatial learning deficits in middle-aged and very old APP/PSEN1 transgenic and wild-type mice. *Pharmacol Biochem Behav*. oct 2009;93(4):443-50.
191. Montilla-López P, Muñoz-Agueda MC, Feijóo López M, Muñoz-Castañeda JR, Bujalance-Arenas I, Túnez-Fiñana I. Comparison of melatonin versus vitamin C on oxidative stress and

antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease induced by okadaic acid in neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol.* 20 sept 2002;451(3):237-43.

192. Ishaq GM, Saidu Y, Bilbis LS, Muhammad SA, Jinjir N, Shehu BB. Effects of α -tocopherol and ascorbic acid in the severity and management of traumatic brain injury in albino rats. *J Neurosci Rural Pract.* juil 2013;4(3):292-7.
193. Olajide OJ, Yawson EO, Gbadamosi IT, Arogundade TT, Lambe E, Obasi K, et al. Ascorbic acid ameliorates behavioural deficits and neuropathological alterations in rat model of Alzheimer's disease. *Environ Toxicol Pharmacol.* mar 2017;50:200-11.
194. Allen CL, Bayraktutan U. Antioxidants attenuate hyperglycaemia-mediated brain endothelial cell dysfunction and blood-brain barrier hyperpermeability. *Diabetes Obes Metab.* mai 2009;11(5):480-90.
195. Kook S-Y, Lee K-M, Kim Y, Cha M-Y, Kang S, Baik SH, et al. High-dose of vitamin C supplementation reduces amyloid plaque burden and ameliorates pathological changes in the brain of 5XFAD mice. *Cell Death Dis.* 27 fév 2014;5:e1083.
196. Lin J-L, Huang Y-H, Shen Y-C, Huang H-C, Liu P-H. Ascorbic acid prevents blood-brain barrier disruption and sensory deficit caused by sustained compression of primary somatosensory cortex. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* juin 2010;30(6):1121-36.
197. Allahtavakoli M, Amin F, Esmaeeli-Nadimi A, Shamsizadeh A, Kazemi-Arababadi M, Kennedy D. Ascorbic Acid Reduces the Adverse Effects of Delayed Administration of Tissue Plasminogen Activator in a Rat Stroke Model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* nov 2015;117(5):335-9.
198. Song J, Park J, Kim JH, Choi JY, Kim JY, Lee KM, et al. Dehydroascorbic Acid Attenuates Ischemic Brain Edema and Neurotoxicity in Cerebral Ischemia: An in vivo Study. *Exp Neurobiol.* mar 2015;24(1):41-54.
199. Dammann H-G, Saleki M, Torz M, Schulz H-U, Krupp S, Schürer M, et al. Effects of buffered and plain acetylsalicylic acid formulations with and without ascorbic acid on gastric mucosa in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 fév 2004;19(3):367-74.
200. McAlindon ME, Muller AF, Filipowicz B, Hawkey CJ. Effect of allopurinol, sulphasalazine, and vitamin C on aspirin induced gastroduodenal injury in human volunteers. *Gut.* avr 1996;38(4):518-24.
201. Pohle T, Brzozowski T, Becker JC, Van der Voort IR, Markmann A, Konturek SJ, et al. Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: gastroprotection by vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2001;15(5):677-87.
202. Ioannides C, Stone AN, Breacker PJ, Basu TK. Impairment of absorption of ascorbic acid following ingestion of aspirin in guinea pigs. *Biochem Pharmacol.* 15 déc 1982;31(24):4035-8.
203. Johansson U, Akesson B. Interaction between ascorbic acid and acetylsalicylic acid and their effects on nutritional status in man. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr.* 1985;55(2):197-204.
204. Schulz HU, Schürer M, Krupp S, Dammann HG, Timm J, Gessner U. Effects of acetylsalicylic

acid on ascorbic acid concentrations in plasma, gastric mucosa, gastric juice and urine--a double-blind study in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* sept 2004;42(9):481-487.

205. Sequeira IR, Kruger MC, Hurst RD, Lentle RG. Ascorbic Acid may Exacerbate Aspirin-Induced Increase in Intestinal Permeability. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* sept 2015;117(3):195-203.
206. de Mos M, Huygen FJPM, Dieleman JP, Koopman JSHA, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain.* 15 oct 2008;139(2):458-466.
207. Starr A, Graepel R, Keeble J, Schmidhuber S, Clark N, Grant A, et al. A reactive oxygen species-mediated component in neurogenic vasodilatation. *Cardiovasc Res.* 1 avr 2008;78(1):139-147.
208. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain.* avr 2007;128(3):209-214.
209. Wei T, Li W-W, Guo T-Z, Zhao R, Wang L, Clark DJ, et al. Post-junctional facilitation of Substance P signaling in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain.* août 2009;144(3):278-286.
210. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC, et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol.* 31 mar 2010;10:20.
211. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 11 déc 1999;354(9195):2025-208.
212. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am.* juil 2007;89(7):1424-1431.
213. Besse J-L, Gadeyne S, Galand-Desmé S, Lerat J-L, Moyen B. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg Off J Eur Soc Foot Ankle Surg.* 2009;15(4):179-182.
214. Aim F, Klouche S, Frison A, Bauer T, Hardy P. Efficacy of Vitamin C in Preventing Complex Regional Pain Syndrome after Wrist Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* 5 mar 2017;
215. Chayasirisobhon S. Use of a pine bark extract and antioxidant vitamin combination product as therapy for migraine in patients refractory to pharmacologic medication. *Headache.* mai 2006;46(5):788-793.
216. Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* jan 2009;15(1):CR16-19.
217. Paszkowski T, Clarke RN. The Graafian follicle is a site of L-ascorbate accumulation. *J Assist Reprod Genet.* jan 1999;16(1):41-45.
218. Griesinger G, Franke K, Kinast C, Kutzelnigg A, Riedinger S, Kulin S, et al. Ascorbic acid

supplement during luteal phase in IVF. *J Assist Reprod Genet.* avr 2002;19(4):164-8.

219. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci.* 29 mar 2016;23:36.
220. Murray AA, Molinek MD, Baker SJ, Kojima FN, Smith MF, Hillier SG, et al. Role of ascorbic acid in promoting follicle integrity and survival in intact mouse ovarian follicles in vitro. *Reprod Camb Engl.* jan 2001;121(1):89-96.
221. Wang Y, Sharma RK, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril.* nov 1997;68(5):826-30.
222. Storey BT. Biochemistry of the induction and prevention of lipoperoxidative damage in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* mar 1997;3(3):203-13.
223. Polak G, Koziol-Montewka M, Gogacz M, Błaszowska I, Kotarski J. Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* fév 2001;94(2):261-3.
224. Guarnaccia MM, Takami M, Jones EE, Preston SL, Behrman HR. Luteinizing hormone depletes ascorbic acid in preovulatory follicles. *Fertil Steril.* nov 2000;74(5):959-63.
225. Margolin Y, Aten RF, Behrman HR. Antigonadotropic and antisteroidogenic actions of peroxide in rat granulosa cells. *Endocrinology.* juil 1990;127(1):245-50.
226. Showell MG, Brown J, Clarke J, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 août 2013;(8):CD007807.
227. Crha I, Hrubá D, Ventruba P, Fiala J, Totusek J, Visnová H. Ascorbic acid and infertility treatment. *Cent Eur J Public Health.* juin 2003;11(2):63-7.
228. Henmi H, Endo T, Kitajima Y, Manase K, Hata H, Kudo R. Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. *Fertil Steril.* août 2003;80(2):459-61.
229. Mumford SL, Browne RW, Schliep KC, Schmelzer J, Plowden TC, Michels KA, et al. Serum Antioxidants Are Associated with Serum Reproductive Hormones and Ovulation among Healthy Women. *J Nutr.* jan 2016;146(1):98-106.
230. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed Yazd Iran.* déc 2016;14(12):729-36.
231. Urman B, Oktem O. Food and drug supplements to improve fertility outcomes. *Semin Reprod Med.* juil 2014;32(4):245-52.
232. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 mai 2016;(5):CD004073.
233. Juhl B, Lauszus FF, Lykkesfeldt J. Poor Vitamin C Status Late in Pregnancy Is Associated with Increased Risk of Complications in Type 1 Diabetic Women: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 23 fév 2017;9(3).
234. Corpe CP, Tu H, Eck P, Wang J, Faulhaber-Walter R, Schnermann J, et al. Vitamin C

transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. *J Clin Invest.* avr 2010;120(4):1069–83.

235. Timpson NJ, Forouhi NG, Brion M-J, Harbord RM, Cook DG, Johnson P, et al. Genetic variation at the SLC23A1 locus is associated with circulating concentrations of L-ascorbic acid (vitamin C): evidence from 5 independent studies with >15,000 participants. *Am J Clin Nutr.* août 2010;92(2):375–82.
236. Cahill LE, El-Sohemy A. Vitamin C transporter gene polymorphisms, dietary vitamin C and serum ascorbic acid. *J Nutr Nutr.* 2009;2(6):292–301.
237. Senthilkumari S, Talwar B, Dharmalingam K, Ravindran RD, Jayanthi R, Sundaresan P, et al. Polymorphisms in sodium-dependent vitamin C transporter genes and plasma, aqueous humor and lens nucleus ascorbate concentrations in an ascorbate depleted setting. *Exp Eye Res.* juil 2014;124:24–30.
238. Eck P, Erichsen HC, Taylor JG, Yeager M, Hughes AL, Levine M, et al. Comparison of the genomic structure and variation in the two human sodium-dependent vitamin C transporters, SLC23A1 and SLC23A2. *Hum Genet.* sept 2004;115(4):285–94.
239. Michels AJ, Hagen TM, Frei B. Human genetic variation influences vitamin C homeostasis by altering vitamin C transport and antioxidant enzyme function. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:45–70.
240. Sotiriou S, Gispert S, Cheng J, Wang Y, Chen A, Hoogstraten-Miller S, et al. Ascorbic-acid transporter Slc23a1 is essential for vitamin C transport into the brain and for perinatal survival. *Nat Med.* mai 2002;8(5):514–7.
241. Erichsen HC, Peters U, Eck P, Welch R, Schoen RE, Yeager M, et al. Genetic variation in sodium-dependent vitamin C transporters SLC23A1 and SLC23A2 and risk of advanced colorectal adenoma. *Nutr Cancer.* 2008;60(5):652–9.
242. Amir Shaghghi M, Bernstein CN, Serrano León A, El-Gabalawy H, Eck P. Polymorphisms in the sodium-dependent ascorbate transporter gene SLC23A1 are associated with susceptibility to Crohn disease. *Am J Clin Nutr.* fév 2014;99(2):378–83.
243. Guey LT, García-Closas M, Murta-Nascimento C, Lloreta J, Palencia L, Kogevinas M, et al. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *Eur Urol.* fév 2010;57(2):283–92.
244. Skibola CF, Bracci PM, Halperin E, Nieters A, Hubbard A, Paynter RA, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor 1 and vitamin C and matrix metalloproteinase gene families are associated with susceptibility to lymphoma. *PloS One.* 30 juin 2008;3(7):e2816.
245. Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* 11 déc 2011;44(1):47–52.
246. Wade KH, Forouhi NG, Cook DG, Johnson P, McConnachie A, Morris RW, et al. Variation in the SLC23A1 gene does not influence cardiometabolic outcomes to the extent expected given its association with L-ascorbic acid. *Am J Clin Nutr.* jan 2015;101(1):202–9.
247. Cahill LE, El-Sohemy A. Haptoglobin genotype modifies the association between dietary vitamin C and serum ascorbic acid deficiency. *Am J Clin Nutr.* déc 2010;92(6):1494–500.

248. Cahill LE, Fontaine-Bisson B, El-Sohehy A. Functional genetic variants of glutathione S-transferase protect against serum ascorbic acid deficiency. *Am J Clin Nutr.* nov 2009;90(5):1411-7.
249. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* oct 2001;119(10):1439-52.
250. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* oct 2001;119(10):1417-36.
251. Rautiainen S, Lindblad BE, Morgenstern R, Wolk A. Vitamin C supplements and the risk of age-related cataract: a population-based prospective cohort study in women. *Am J Clin Nutr.* fév 2010;91(2):487-93.
252. Mathew MC, Ervin A-M, Tao J, Davis RM. Antioxidant vitamin supplementation for preventing and slowing the progression of age-related cataract. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 juin 2012;(6):CD004567.
253. Chylack LT, Brown NP, Bron A, Hurst M, Köpcke W, Thien U, et al. The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related cataract. *Ophthalmic Epidemiol.* fév 2002;9(1):49-80.
254. Zhao L-Q, Li L-M, Zhu H, The Epidemiological Evidence-Based Eye Disease Study Research Group EY. The effect of multivitamin/mineral supplements on age-related cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 28 fév 2014;6(3):931-49.
255. Wei L, Liang G, Cai C, Lv J. Association of vitamin C with the risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mai 2016;94(3):e170-176.
256. Schmidl D, Garhöfer G, Schmetterer L. Nutritional supplements in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mar 2015;93(2):105-21.
257. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA.* 9 nov 1994;272(18):1413-20.
258. West S, Vitale S, Hallfrisch J, Muñoz B, Muller D, Bressler S, et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* fév 1994;112(2):222-7.
259. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Léger CL, Descomps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age.* *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* oct 1999;117(10):1384-90.
260. Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* juin 2004;122(6):883-92.

261. VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol.* 15 juil 1998;148(2):204-14.
262. Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* avr 1999;106(4):761-7.
263. Simonelli F, Zarrilli F, Mazzeo S, Verde V, Romano N, Savoia M, et al. Serum oxidative and antioxidant parameters in a group of Italian patients with age-related maculopathy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* juin 2002;320(1-2):111-5.
264. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JCM, Klaver CCW, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 28 déc 2005;294(24):3101-7.
265. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 nov 2012;11:CD000254.
266. Chen J, Lan J, Liu D, Backman LJ, Zhang W, Zhou Q, et al. Ascorbic Acid Promotes the Stemness of Corneal Epithelial Stem/Progenitor Cells and Accelerates Epithelial Wound Healing in the Cornea. *Stem Cells Transl Med.* 9 mar 2017;
267. Delanghe JR, De Buyzere ML, Speeckaert MM, Langlois MR. Genetic aspects of scurvy and the European famine of 1845-1848. *Nutrients.* 12 sept 2013;5(9):3582-8.
268. André R, Gabrielli A, Laffitte E, Kherad O. [Atypical scurvy associated with anorexia nervosa]. *Ann Dermatol Venereol.* fév 2017;144(2):125-9.
269. Kerxhalli JS, Vogel W, Broverman DM, Klaiber EL. Effect of ascorbic acid on the human electroencephalogram. *J Nutr.* oct 1975;105(10):1356-8.
270. Prince MI, Mitchison HC, Ashley D, Burke DA, Edwards N, Bramble MG, et al. Oral antioxidant supplementation for fatigue associated with primary biliary cirrhosis: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Aliment Pharmacol Ther.* jan 2003;17(1):137-43.
271. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci.* fév 2007;22(1):7-11.
272. Suh S-Y, Bae WK, Ahn H-Y, Choi S-E, Jung G-C, Yeom CH. Intravenous vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J.* 20 jan 2012;11:7.
273. Huck CJ, Johnston CS, Beezhold BL, Swan PD. Vitamin C status and perception of effort during exercise in obese adults adhering to a calorie-reduced diet. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* jan 2013;29(1):42-5.
274. Beydoun MA, Gamaldo AA, Canas JA, Beydoun HA, Shah MT, McNeely JM, et al. Serum nutritional biomarkers and their associations with sleep among US adults in recent national surveys. *PloS One.* 2014;9(8):e103490.
275. Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite.* mai

2013;64:71-80.

276. Lichstein KL, Payne KL, Soeffing JP, Heith Durrence H, Taylor DJ, Riedel BW, et al. Vitamins and sleep: an exploratory study. *Sleep Med.* déc 2007;9(1):27-32.
277. Kurotani K, Kochi T, Nanri A, Eguchi M, Kuwahara K, Tsuruoka H, et al. Dietary patterns and sleep symptoms in Japanese workers: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Sleep Med.* fév 2015;16(2):298-304.
278. Cheng FW, Li Y, Winkelman JW, Hu FB, Rimm EB, Gao X. Probable insomnia is associated with future total energy intake and diet quality in men. *Am J Clin Nutr.* août 2016;104(2):462-9.
279. Fang T, Zhen Q, Liao L, Owiti A, Zhao L, Korban SS, et al. Variation of ascorbic acid concentration in fruits of cultivated and wild apples. *Food Chem.* 15 juin 2017;225:132-7.
280. Allen L, World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Guidelines on food fortification with micronutrients.* Geneva; Rome: World Health Organization ; Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006.
281. Mise à jour du dépliant « Comprendre l'étiquetage alimentaire » | Recherche alimentation [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: <http://alimentation-sante.org/2014/12/reglement-inco-applicable-depuis-le-13-decembre-mise-a-jour-de-la-brochure-comprendre-letiquetage-alimentaire/>
282. Vitamine C - Vitamine_C.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur: http://julientap.free.fr/travail_fichiers/Vitamine_C.pdf
283. Amarasena N, Ogawa H, Yoshihara A, Hanada N, Miyazaki H. Serum vitamin C-periodontal relationship in community-dwelling elderly Japanese. *J Clin Periodontol.* jan 2005;32(1):93-7.
284. Chapple ILC, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr.* mar 2007;137(3):657-64.
285. Leggott PJ, Robertson PB, Rothman DL, Murray PA, Jacob RA. The effect of controlled ascorbic acid depletion and supplementation on periodontal health. *J Periodontol.* août 1986;57(8):480-5.
286. Gokhale NH, Acharya AB, Patil VS, Trivedi DJ, Thakur SL. A short-term evaluation of the relationship between plasma ascorbic acid levels and periodontal disease in systemically healthy and type 2 diabetes mellitus subjects. *J Diet Suppl.* juin 2013;10(2):93-104.
287. Amaliya A, Laine ML, Loos BG, Van der Velden U. Java project on periodontal diseases: effect of vitamin C/calcium threonate/citrus flavonoids supplementation on periodontal pathogens, CRP and HbA1c. *J Clin Periodontol.* déc 2015;42(12):1097-104.
288. Expert Consultation on Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases, éditeur. *Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques: rapport d'une consultation OMS/FAO d'experts ; [Consultation OMS/FAO d'Experts sur le Régime Alimentaire, la Nutrition et la Prévention des Maladies Chroniques, Genève, 28 janvier - 1. février 2002].* 180 p. (OMS, série de rapports techniques).
289. Giunta JL. Dental erosion resulting from chewable vitamin C tablets. *J Am Dent Assoc* 1939. août 1983;107(2):253-6.

290. Meurman JH, Murtomaa H. Effect of effervescent vitamin C preparations on bovine teeth and on some clinical and salivary parameters in man. *Scand J Dent Res.* déc 1986;94(6):491-9.
291. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* oct 2009;33(5):548-62.
292. Demling RH, DeBiase MA. Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin.* juil 1995;11(3):651-73.
293. Johnston CS, Luo B. Comparison of the absorption and excretion of three commercially available sources of vitamin C. *J Am Diet Assoc.* juil 1994;94(7):779-81.
294. Mangels AR, Block G, Frey CM, Patterson BH, Taylor PR, Norkus EP, et al. The bioavailability to humans of ascorbic acid from oranges, orange juice and cooked broccoli is similar to that of synthetic ascorbic acid. *J Nutr.* juin 1993;123(6):1054-61.
295. Sattar A, Willman JE, Kolluri R. Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: case report and literature review. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 mai 2013;70(9):782-6.
296. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek A-M, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther.* fév 2017;39(2):378-403.
297. Astudillo L, Galinier A, Porquet C, Pugnet G, Moulis G, Sailer L, et al. Étude de 74 cas d'hypovitaminose C sévère dans un centre hospitalier universitaire. *Rev Médecine Interne.* déc 2009;30:S362.
298. Bandelettes de test urinaire [Internet]. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: http://www.cobas.ch/fr_CH/home/products_services/combur-urin-test.html
299. Vidal- Laroscorbine 1 g cp efferv - Contre-indications [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/laroscorbine_1_g_cp_efferv-9925-contre-indications.htm
300. Block G. Vitamin C status and cancer. Epidemiologic evidence of reduced risk. *Ann N Y Acad Sci.* 30 sept 1992;669:280-290; discussion 290-292.
301. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 juil 2008;(3):CD004183.
302. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 7 jan 2009;101(1):14-23.
303. Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 7 mai 2015;21(17):5191-209.
304. Du W, Fang J-Y. Nutrients Impact the Pathogenesis and Development of Colorectal Cancer. *Gastrointest Tumors.* mai 2016;2(4):203-7.
305. Kubo A, Corley DA. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* oct 2007;102(10):2323-2330; quiz 2331.

306. Continuous Update Project (CUP) | World Cancer Research Fund International [Internet]. [cité 2 fév 2017]. Disponible sur: <http://wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup>
307. Heinen MM, Verhage BAJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Intake of vegetables, fruits, carotenoids and vitamins C and E and pancreatic cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*. 1 jan 2012;130(1):147-58.
308. Banim PJR, Luben R, McTaggart A, Welch A, Wareham N, Khaw K-T, et al. Dietary antioxidants and the aetiology of pancreatic cancer: a cohort study using data from food diaries and biomarkers. *Gut*. oct 2013;62(10):1489-96.
309. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 7 jan 2009;301(1):52-62.
310. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, et al. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 15 fév 2006;98(4):245-54.
311. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, Chan DSM, Aune D, Navarro-Rosenblatt D, et al. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. jan 2016;27(1):81-96.
312. Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Rosenblatt DAN, Vieira R, Greenwood DC, et al. Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. juil 2012;134(2):479-93.
313. Vieira AR, Vingeliene S, Chan DSM, Aune D, Abar L, Navarro Rosenblatt D, et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. jan 2015;4(1):136-46.
314. Miura K, Green AC. Dietary Antioxidants and Melanoma: Evidence from Cohort and Intervention Studies. *Nutr Cancer*. 2015;67(6):867-76.
315. Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, Wolk A. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr*. mai 2010;91(5):1268-72.
316. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. oct 1976;73(10):3685-9.
317. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee J-H, Krishna MC, Shacter E, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 mai 2007;104(21):8749-54.
318. Gonzalez MJ, Miranda Massari JR, Duconge J, Riordan NH, Ichim T. Schedule Dependence in Cancer Therapy: Intravenous Vitamin C and the Systemic Saturation Hypothesis. *J Orthomol Med Off J Acad Orthomol Med*. 1 jan 2012;27(1):9-12.
319. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2014;50(7):1223-31.
320. Wilson MK, Baguley BC, Wall C, Jameson MB, Findlay MP. Review of high-dose intravenous vitamin C as an anticancer agent. *Asia Pac J Clin Oncol*. mar 2014;10(1):22-37.

321. Mata AMOF da, Carvalho RM de, Alencar MVOB de, Cavalcante AA de CM, Silva BB da. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. oct 2016;62(7):680-6.
322. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 20 mai 1993;328(20):1450-6.
323. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*. 20 mai 1993;328(20):1444-9.
324. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, et al. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 16 juil 2003;42(2):246-52.
325. Kim HJ, Giovannucci E, Rosner B, Willett WC, Cho E. Longitudinal and secular trends in dietary supplement use: Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-Up Study, 1986-2006. *J Acad Nutr Diet*. mar 2014;114(3):436-43.
326. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiol Camb Mass*. mai 1992;3(3):194-202.
327. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet Lond Engl*. 3 mar 2001;357(9257):657-63.
328. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 6 juil 2002;360(9326):23-33.
329. Lee D-H, Folsom AR, Harnack L, Halliwell B, Jacobs DR. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr*. nov 2004;80(5):1194-200.
330. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr*. déc 2004;80(6):1508-20.
331. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 13 août 2007;167(15):1610-8.
332. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. avr 2015;133(2):164-5.
333. Zhao L-G, Shu X-O, Li H-L, Zhang W, Gao J, Sun J-W, et al. Dietary antioxidant vitamins intake and mortality: A report from two cohort studies of Chinese adults in Shanghai. *J Epidemiol*. mar 2017;27(3):89-97.
334. Covarrubias-Pinto A, Acuña A, Beltrán F, Torres-Díaz L, Castro M. Old Things New View:

Ascorbic Acid Protects the Brain in Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 27 nov 2015;16(12):28194-217.

335. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med.* avr 2004;10(4):396-401.
336. Gess B, Röhr D, Fledrich R, Sereda MW, Kleffner I, Humberg A, et al. Sodium-dependent vitamin C transporter 2 deficiency causes hypomyelination and extracellular matrix defects in the peripheral nervous system. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 23 nov 2011;31(47):17180-92.
337. Fitzgerald KC, O'Reilly EJ, Fondell E, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, et al. Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: pooled results from 5 cohort studies. *Ann Neurol.* fév 2013;73(2):236-45.
338. Visioli F, Reilly MM, Rimoldi M, Solari A, Pareyson D, for the CMT-TRIAAL & CMT-TRAUK Groups. Vitamin C and Charcot-Marie-Tooth 1A: Pharmacokinetic considerations. *PharmaNutrition.* jan 2013;1(1):10-2.
339. Ströhle A, Wolters M, Hahn A. Micronutrients at the interface between inflammation and infection--ascorbic acid and calciferol: part 1, general overview with a focus on ascorbic acid. *Inflamm Allergy Drug Targets.* fév 2011;10(1):54-63.
340. Van Hauwenhuysse F, Fiori A, Van Dijck P. Ascorbic acid inhibition of *Candida albicans* Hsp90-mediated morphogenesis occurs via the transcriptional regulator Upc2. *Eukaryot Cell.* oct 2014;13(10):1278-89.
341. Voigt K, Kontush A, Stuerenburg H-J, Muench-Harrach D, Hansen H-C, Kunze K. Decreased plasma and cerebrospinal fluid ascorbate levels in patients with septic encephalopathy. *Free Radic Res.* juil 2002;36(7):735-9.
342. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):783-7.
343. Choi J, Lee KJ, Zheng Y, Yamaga AK, Lai MMC, Ou J-H. Reactive oxygen species suppress hepatitis C virus RNA replication in human hepatoma cells. *Hepatology Baltim Md.* jan 2004;39(1):81-9.
344. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 sept 2005;102(38):13604-9.
345. Shatzer AN, Espey MG, Chavez M, Tu H, Levine M, Cohen JI. Ascorbic acid kills Epstein-Barr virus positive Burkitt lymphoma cells and Epstein-Barr virus transformed B-cells in vitro, but not in vivo. *Leuk Lymphoma.* mai 2013;54(5):1069-78.
346. Hovi T, Hirvimies A, Stenvik M, Vuola E, Pippuri R. Topical treatment of recurrent mucocutaneous herpes with ascorbic acid-containing solution. *Antiviral Res.* juin 1995;27(3):263-70.
347. White LA, Freeman CY, Forrester BD, Chappell WA. In vitro effect of ascorbic acid on infectivity of herpesviruses and paramyxoviruses. *J Clin Microbiol.* oct 1986;24(4):527-31.

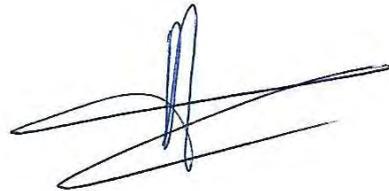
348. Harakeh S, Jariwalla RJ, Pauling L. Suppression of human immunodeficiency virus replication by ascorbate in chronically and acutely infected cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1990;87(18):7245-9.
349. Harakeh S, Niedzwiecki A, Jariwalla RJ. Mechanistic aspects of ascorbate inhibition of human immunodeficiency virus. *Chem Biol Interact.* juin 1994;91(2-3):207-15.
350. Harakeh S, Jariwalla RJ. Comparative study of the anti-HIV activities of ascorbate and thiol-containing reducing agents in chronically HIV-infected cells. *Am J Clin Nutr.* déc 1991;54(6 Suppl):1231S-1235S.
351. Harakeh S, Jariwalla RJ. Ascorbate effect on cytokine stimulation of HIV production. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* oct 1995;11(5 Suppl):684-7.
352. Li Y, Lovell RT. Elevated levels of dietary ascorbic acid increase immune responses in channel catfish. *J Nutr.* jan 1985;115(1):123-31.
353. Wahli T, Meier W, Pfister K. Ascorbic acid induced immune-mediated decrease in mortality in *Ichthyophthirius multifiliis* infected rainbow-trout (*Salmo gairdneri*). *Acta Trop.* sept 1986;43(3):287-9.
354. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, Farkas D, Wegelin JA, Brophy D, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1 juil 2012;303(1):L20-32.
355. Wilson JX, Wu F. Vitamin C in sepsis. *Subcell Biochem.* 2012;56:67-83.
356. Cathcart RF. Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Med Hypotheses.* août 1984;14(4):423-33.
357. Anderson R, Oosthuizen R, Maritz R, Theron A, Van Rensburg AJ. The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers. *Am J Clin Nutr.* jan 1980;33(1):71-6.
358. Kennes B, Dumont I, Brohee D, Hubert C, Neve P. Effect of vitamin C supplements on cell-mediated immunity in old people. *Gerontology.* 1983;29(5):305-10.
359. Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty L, Swick NS, Utter AC, et al. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and immune changes after an ultramarathon. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mai 2002;92(5):1970-7.
360. Levy R, Shriker O, Porath A, Riesenber K, Schlaeffer F. Vitamin C for the treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. *J Infect Dis.* juin 1996;173(6):1502-5.
361. Mikirova N, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 3 mai 2014;20:725-32.
362. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 31 jan 2014;12:32.
363. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care Lond Engl.* 6 août 2014;18(4):460.

364. Schwartz AR, Togo Y, Hornick RB, Tominaga S, Gleckman RA. Evaluation of the efficacy of ascorbic acid in prophylaxis of induced rhinovirus 44 infection in man. *J Infect Dis.* oct 1973;128(4):500-5.
365. Schwerdt PR, Schwerdt CE. Effect of ascorbic acid on rhinovirus replication in WI-38 cells. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* avr 1975;148(4):1237-43.
366. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 jan 2013;(1):CD000980.
367. Hemilä H. Vitamin C and common cold-induced asthma: a systematic review and statistical analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 26 nov 2013;9(1):46.
368. Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 18 fév 2014;186(3):190-9.
369. Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* juil 2005;31(7 Pt 2):814-817; discussion 818.
370. Güneş A, Mutlu M, Akın İ, Köybaşıoğlu F, Güvey A, Karasu MF, et al. The Impact of Systemic and Local Administration of Ascorbic Acid on Traumatic Perforation of Tympanic Membrane and Myringosclerosis. *J Int Adv Otol.* avr 2015;11(1):48-52.
371. Hasan MY, Alshuaib WB, Singh S, Fahim MA. Effects of ascorbic acid on lead induced alterations of synaptic transmission and contractile features in murine dorsiflexor muscle. *Life Sci.* 11 juil 2003;73(8):1017-25.
372. Lucock M, Yates Z, Boyd L, Naylor C, Choi J-H, Ng X, et al. Vitamin C-related nutrient-nutrient and nutrient-gene interactions that modify folate status. *Eur J Nutr.* mar 2013;52(2):569-82.
373. Feng C, Hu X, Li J, He H. [Electron spin resonance studies on inhibiting methemoglobin in erythrocyte with exogenous ascorbic acid]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi J Biomed Eng Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi.* déc 2000;17(4):487-9.
374. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B. Vitamin C. *Adv Nutr Bethesda Md.* 1 jan 2014;5(1):16-8.
375. Shumiantseva VV, Makhova AA, Bulko TV, Shikh EV, Kukes VG, Usanov SA, et al. [Role of antioxidants in electro catalytic activity of cytochrome P450 3A4]. *Biomeditsinskaia Khimiia.* avr 2014;60(2):224-34.
376. Ipsen DH, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency promote fatty liver disease development? *Nutrients.* 1 déc 2014;6(12):5473-99.
377. del Pozo R, Muñoz M, Dumas A, Tapia C, Muñoz K, Fuentes F, et al. [Effects of vitamin C administration on cholesterol gallstone formation]. *Rev Med Chil.* jan 2014;142(1):20-6.
378. Walcher T, Haenle MM, Kron M, Hay B, Mason RA, Walcher D, et al. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a randomly selected population. *BMC Gastroenterol.* 8 oct 2009;9:74.
379. Ascorbic acid effect on blood lipids and lipoprotein lipase. *Nutr Rev.* juin 1967;25(6):183-5.

380. Kotzé JP, Spies JH. The effect of ascorbic acid on the activity of lipoprotein lipase in the baboon (*Papio ursinus*). *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 9 oct 1976;50(43):1760-4.
381. Harwood HJ, Greene YJ, Stacpoole PW. Inhibition of human leukocyte 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by ascorbic acid. An effect mediated by the free radical monodehydroascorbate. *J Biol Chem*. 5 juin 1986;261(16):7127-35.
382. Guillaud J-C. Les interactions entre les vitamines A, D, E et K: synergie et/ou compétition. *Ol Corps Gras Lipides*. 2011;34(2):59-67.
383. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, McMillan CR, Thabane L. Is plasma vitamin C an appropriate biomarker of vitamin C intake? A systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 13 nov 2007;6:41.
384. Pennant M, Steur M, Moore C, Butterworth A, Johnson L. Comparative validity of vitamin C and carotenoids as indicators of fruit and vegetable intake: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 14 nov 2015;114(9):1331-40.
385. Levine M, Wang Y, Rumsey SC. Analysis of ascorbic acid and dehydroascorbic acid in biological samples. *Methods Enzymol*. 1999;299:65-76.
386. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2015/24-25/2015_24-25_4.html

Vu, le Président du Jury,
Mr le Pr Dominique DARMAUN

Vu, le Directeur de Thèse,
Mme le Dr Dominique FAVREAU

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping, fluid strokes that form a stylized, abstract shape.

Vu, le Doyen de la Faculté,

L'HYPOVITAMINOSE C : SAVOIR Y PENSER. A PARTIR DE QUATRE CAS CLINIQUES

RESUME

L'hypovitaminose C est un diagnostic rarement évoqué en médecine générale de nos jours. Pourtant la vitamine C intervient dans de nombreuses fonctions enzymatiques et actions biologiques. De l'absorption du fer à la formation du collagène, de l'hydroxylation de nombreuses hormones à celle de facteurs de prolifération, elle est étudiée aussi bien pour ses effets antioxydants que ses effets pro-oxydants. Son déficit ou sa carence entraînent des conséquences aussi vastes que peu spécifiques, débutant le plus souvent par des symptômes psychiques voire psychiatriques, et évoluant jusqu'au syndrome hémorragique avec troubles digestifs, musculaires, articulaires ou encore cutanéomuqueux diffus.

Nous décrivons quatre situations cliniques typiques d'hypovitaminose C chez des patients n'appartenant pas aux catégories à risques habituelles de scorbut.

Nous passons en revue l'épidémiologie, les différentes recommandations d'apports nutritionnels en vitamine C et les conseils hygiéno-diététiques. Nous discutons de l'intérêt de la supplémentation dans différentes situations et évoquons quelques recherches prometteuses pour l'avenir. Au travers de ces tableaux, nous soulevons l'importance de l'évaluation nutritionnelle de nos patients, de leur éducation thérapeutique et surtout, pour le soignant, le fait de savoir y penser.

MOTS-CLES

Hypovitaminose C – scorbut – évaluation nutritionnelle – apports nutritionnels conseillés – éducation thérapeutique – vitamine C